

537295

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2004年6月17日 (17.06.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/051229 A1

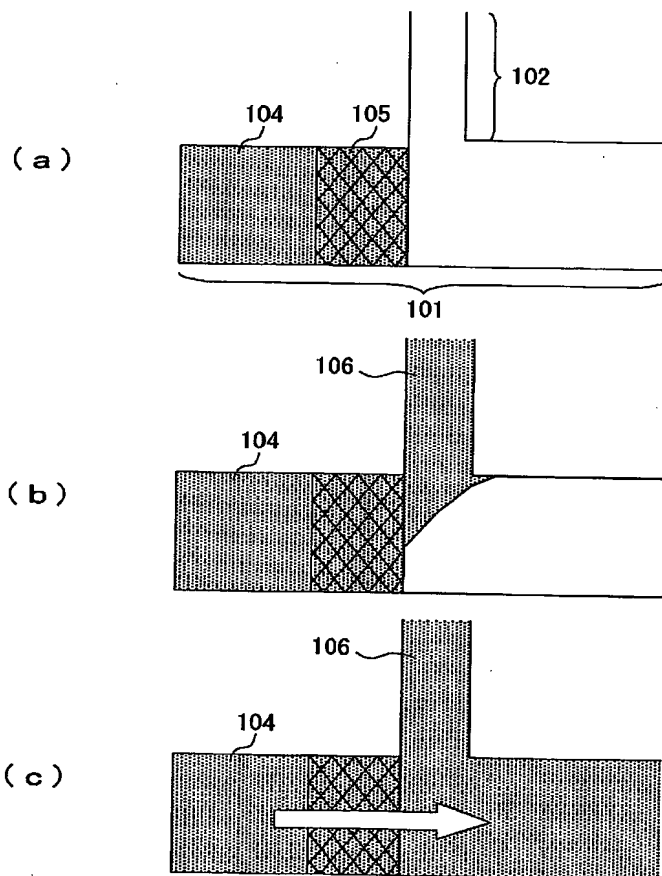
- (51) 国際特許分類⁷: G01N 1/00, 27/447, 27/62, 30/60, 30/72, 33/48, 35/08, 37/00, B01D 57/00, 57/02, B81C 1/00, H01J 49/26
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015416
- (22) 国際出願日: 2003年12月2日 (02.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2002-350521 2002年12月2日 (02.12.2002) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日本電気株式会社 (NEC CORPORATION) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 Tokyo (JP).

- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 飯田 一浩 (IIDA, Kazuhiro) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 馬場 雅和 (BABA, Masakazu) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 川浦 久雄 (KAWAURA, Hisao) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 佐野 亨 (SANO, Toru) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 井口 憲幸 (IGUCHI, Noriyuki) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 染谷 浩子 (SOMEYA, Hiroko) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式会社内 Tokyo (JP). 服部 渉 (HATTORI, Wataru) [JP/JP]; 〒108-8001 東京都港区芝五丁目7番1号 日本電気株式

[続葉有]

(54) Title: LIQUID SWITCH, AND MICROCHIP AND MASS-ANALYZING SYSTEM USING THE SAME

(54) 発明の名称: 液体スイッチおよびそれを用いたマイクロチップ、質量分析システム



(57) Abstract: A liquid sample (104) introduced in a main flow passage (101) is held in a dam portion (105), and a trigger liquid (106) is filled in a trigger flow passage (102). In this state, the trigger liquid (106) is further introduced at desired timing into the trigger flow passage (102) so that the front end portion of the level of the trigger liquid (106) is advanced and the front end portion is brought to be into contact with the dam portion (105). This causes the liquid sample (104) to move to the right (downstream side) in the figure, resulting in the liquid sample (104) flowing out to the downstream side of the main flow passage (101). This means that the trigger liquid (106) provides priming to realize a liquid switch.

(57) 要約: 主流路(101)に導入された液体試料(104)を堰き止め部(105)に保持する一方、トリガー流路(102)にトリガー液(106)を満たす。この状態から、所望のタイミングでトリガー液(106)を導入し、トリガー液(106)の液面の先端部分を前進させ、堰き止め部(105)と接触させる。これにより、液体試料(104)が図中右方向(下流側)に移動し、主流路(101)下流側に液体試料(104)が流出する。すなわち、トリガー液(106)が呼び水としての役割を果たし、液体スイッチとしての動作が発現する。



式会社内 Tokyo (JP). 麻生川 稔 (ASOGAWA, Minoru)
[JP/JP]; 〒108-8001 東京都 港区 芝 五丁目7番1号 日本
電気株式会社内 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (国内): CA, CN, JP, US.

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(74) 代理人: 速水 進治 (HAYAMI, Shinji); 〒150-0021 東京
都 渋谷区 恵比寿西 2-17-8 Tokyo (JP).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

明 細 書

液体スイッチおよびそれを用いたマイクロチップ、質量分析システム

5 技術分野

本発明は、液体の流動を制御する液体スイッチおよびそれを用いたマイクロチップ、質量分析システムに関するものである。

背景技術

- 10 近年、試料の前処理・反応・分離・検出などの化学操作をマイクロチップ上で行うマイクロ化学分析（ μ -TAS）が急速に発展しつつある。マイクロ化学分析によれば、使用する試料が微量で済み、環境負荷も小さく高感度な分析が可能となる。

- 15 特許文献 1 には、基板上に溝やリザーバを設けた構成のマイクロチャンネル型チップにより、キャピラリ電気泳動を実現する装置が記載されている。この種のマイクロチップにおいては、チップ内の流路に試料やバッファを導入するタイミングを精密に制御することが重要となる。こうした技術は、分離装置や分析装置のみならず、マイクロ化学反応装置などにおいても同様に求められる。

- 20 従来、試料を導入するタイミングの制御は、もっぱら電界や圧力等の外力付与によって行うことが通常であった。しかしながら、この方式では、チップ内の微量試料の挙動を精密に制御することは困難であった。また、外力付与手段を設ける必要性から、装置全体が大型化するという問題があった。

特許文献 1 特開 2002-207031 号公報

25

発明の開示

本発明は、上記事情に鑑み、マイクロチップなどの装置において、試料やバッファ等の液体の流動を精密に制御し、試料の分離、分析あるいは反応を

所望の条件で制御性良く行うスイッチ構造を提供することを目的とする。また、本発明の別の目的は、外部の制御装置の助けなしに、1回の試料注入をきっかけとして、毛細管力により複数の工程を適切なタイミングで発動可能とするスイッチ構造を提供することにある。

- 5 本発明によれば、第一の液体の通る流路と、前記流路中に設けられた、前記第一の液体を堰き止める堰き止め部と、前記堰き止め部の下流側の箇所であって前記流路に連通し、前記堰き止め部へ第二の液体を導くトリガー流路と、を有することを特徴とする液体スイッチが提供される。

- 10 本発明の液体スイッチでは、堰き止め部で前記第一の液体が堰き止められる。堰き止め部が第一の液体を吸収し保液する構成であってもよいし、堰き止め部自体は第一の液体に対して疎液性を示し、その上流側端部で第一の液体が堰き止められる構成であってもよい。堰き止め部で堰き止められた液体試料は、第二の液体と接触したとき、堰き止め部を超えて下流側に流出する。本発明によれば、外部の制御装置を設けることなく、第二の液体の導入により、流路の開通を所望のタイミングで制御性良く実行することができる。

- 15 本発明において、堰き止め部は、第一の液体を保持する部材を含む構成とすることができる。この構成を採用した場合、流路に第二の液体が導入されると、上記部材に保持された第一の液体の液面と第二の液体の液面とが接触する。すると、第一の液体が堰き止め部を超えて下流側に流出する。こうして流路の開通を所望のタイミングで制御性良く実行することが可能となる。
- 20 このような第一の液体を保持する部材としては、前記堰き止め部における流路単位体積あたりの流路表面積が、流路の他の部分における流路単位体積あたりの流路表面積よりも大きくなるように構成された構造が挙げられる。毛細管力が発生し、保液作用が発現するからである。こうした構造体の具体例
- 25 としては、複数の粒子、多孔質体、離間して配置された複数の突起部を含む構造等が挙げられる。

本発明において、堰き止め部は、第一の液体に対し疎液性を示す領域を含む構成とすることができる。疎液性を示す領域は、第一の液体に対して疎液

性を示す基板を用いその表面を利用して流路を形成する方法、あるいは、そうした化合物により流路表面を処理する方法等により得られる。疎液性の程度を調整することにより、開状態へ円滑に移行するとともに、開状態になった後も円滑な流動状態を実現できる。ここで、前記流路における前記流路と
5 前記トリガー流路の交差する箇所よりもの下流側に、前記第一の液体に対し疎液性を示す領域をさらに含む構成とすることもできる。こうすることにより、トリガー流路から導入された第二の液体がバンド状の形に維持され、たとえば成分の分離等に好適な試料を提供することが可能となる。

本発明において、トリガー流路に弁構造を備え、所定量の第二の液体が導
10 入されると前記弁構造が作動し、前記トリガー流路が閉止するように構成することができる。こうすることによって、第二の液体を所定量のみ導入することができる。また、トリガー流路から導入された第二の液体がバンド状の形に維持され、たとえば成分の分離等に好適な試料を提供することが可能となる。特に、前述した、流路とトリガー流路の交差点下流側に、疎液性の領域を設けた構成と併用することにより、分離操作に適したバンド形状の試料
15 導入が安定的に実現される。

また本発明によれば、液体の通る流路と、前記流路中に設けられた、前記液体を堰き止める堰き止め部とを有し、前記堰き止め部は、前記液体を保持する部材を含むことを特徴とする液体スイッチが提供される。

20 このスイッチは、振動を与える、あるいは堰き止め部に所定の液状物質を滴下する等によりスイッチ開状態へ切り替えることができる。液体を保持する部材としては、前記堰き止め部における流路単位体積あたりの流路表面積が、流路の他の部分における流路単位体積あたりの流路表面積よりも大きくなるように構成された構造が挙げられる。毛細管力が発生し、保液作用が発
25 現するからである。こうした構造体の具体例としては、複数の粒子、多孔質体、離間して配置された複数の突起部等が挙げられる。

また本発明によれば、液体の通る流路と、前記流路中に設けられた、前記液体を堰き止める堰き止め部とを有し、前記堰き止め部は、前記液体に対し

て疎液性の表面を含むことを特徴とする液体スイッチが提供される。

このスイッチは、振動を与える、あるいは堰き止め部に所定の液状物質を滴下する等によりスイッチ開状態へ切り替えることができる。疎液性を示す領域は、上記液体に対して疎液性を示す基板を用いその表面を利用して流路を形成する方法、あるいは、そうした化合物により流路表面を処理する方法等により得られる。疎液性の程度を調整することにより、開状態へ円滑に移行するとともに、開状態になった後も円滑な流動状態を実現できる。

疎液性を示す領域を設ける上記構成を採用した場合において、流路中に、堰き止め部から堰き止め部以外の場所まで移動可能に配置された移動部材をさらに有し、移動部材は、第一の液体に対し親液性を示す表面を有し、流路外部から移動部材の位置を調整できるようにしてもよい。この場合、移動部材が疎液性を示す領域の外にあるときはスイッチが閉止した状態となる。移動部材が疎液性を示す領域に位置したとき、移動部材表面に沿う通路が第一の液体の流路となり、流路が開通する。ここで、外部から前記移動部材の位置を調整する位置調整手段をさらに備え、移動部材および前記位置調整手段のうち、一方が磁石であり他方が磁性体である構成とすることができる。こうすることによって、外部から移動部材の位置を調整できる。

さらに本発明によれば、第一の液体の通る流路と、前記流路に連通する副流路と、前記副流路に連通する室と、前記室に連通し、前記室に第二の液体を導入するトリガ一流路と、を備え、前記室の内部に前記第一の液体に対して疎液性を示す疎液性物質が貯蔵されており、前記トリガ一流路から第二の液体が導入されたとき、前記室から前記流路へ前記疎液性物質が導入されるように構成されたことを特徴とする液体スイッチが提供される。

この液体スイッチにおいて、前記室は、前記副流路に連通する第一の小室と、前記疎液性物質を貯蔵する第二の小室と、前記第一および第二の小室の間に介在しこれらの小室を隔てる分離部と、を備え、前記トリガ一流路が前記分離部に連通し、前記トリガ一流路から前記室へ第二の液体が導入されたとき、前記第一の小室から前記第二の小室へ前記疎液性物質が移動するよう

に構成することもできる。ここで疎液性物質を貯蔵する第二の小室は副流路と連通しない構造とすることが好ましい。疎液性物質は、液体でも気体でもよく、空気等でもよい。

この液体スイッチは、トリガーとなる第二の液体の導入を契機として第一の液体の通る流路に疎液性物質が導入され流路が閉止するように構成されている。本発明によれば、流路中の液体の流動を簡便な構造で確実に閉止することができる。

さらに本発明によれば、基板と、該基板上に形成された試料の通る試料流路と、該試料流路中に設けられた試料分離部と、を備え、前記試料流路中に上述の液体スイッチが配設されており、前記試料流路から前記試料分離部への前記試料の供給が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップが提供される。

また本発明によれば、基板と、該基板上に形成された液体の通る液体流路と、該液体流路中に設けられた反応部と、を備え、前記液体流路中に上述の液体スイッチが配設されており、前記液体流路から前記反応部への液体の供給が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップが提供される。

このマイクロチップにおいて、前記反応部に連通し試薬の導入されるリザーバをさらに備え、前記リザーバから前記反応部に至る液体流路に前記液体スイッチが配設されており、前記リザーバから前記反応部への前記試薬の導入が前記液体スイッチにより制御される構成とすることができる。試薬は、たとえばトリプシン消化液等の酵素消化液とすることができる。

また本発明によれば、基板と、該基板上に形成された液体の通る主流路と、前記液体が前記主流路の所定箇所を通過する時期を制御するクロック流路と、前記主流路とクロック流路とに連通する制御流路と、を備え、前記制御流路に上述の液体スイッチが配設されており、前記主流路における前記液体の進行が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップが提供される。

本発明によれば、クロック流路の利用により、チップ上で行う分離操作や反応等の様々な処理を時間の制御性良く実行することが可能となる。

これらのマイクロチップは、液体スイッチにより試料の分離や反応を所望の条件で制御性良く行うことができる。特にクロックラインを設けた構成によれば、所定のスケジュールにしたがって適切なタイミングで液体の混合や反

5 応、分離等を行うことができる。

さらに本発明によれば、生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備え、前記分離手段は、上

10 述のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システムが提供される。

また本発明によれば、生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備え、前記前処理手段は、

15 上述のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システムが提供される。

また本発明によれば、生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備え、前記分離手段、前記前処理手段または前記乾燥手段が、上述のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システムが提供される。

20

これらの質量分析システムによれば、質量分析用に適した試料を効率よく調整できる。

25

以上説明したように本発明によれば、マイクロチップなどの装置において、試料やバッファ等の液体の流動を精密に制御し、試料の分離、分析あるいは

反応を所望の条件で制御性良く行うスイッチ構造が提供される。

図面の簡単な説明

上述した目的、およびその他の目的、特徴および利点は、以下に述べる好適な実施の形態、およびそれに付随する以下の図面によってさらに明らかになる。

図 1 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 2 は、実施の形態に係るスイッチ構造に含まれる堰き止め部の構造を示す図である。

10 図 3 は、実施の形態に係るスイッチ構造における、トリガー液保持のための弁構造を示す図である。

図 4 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 5 は、実施の形態に係るスイッチの断面構造を示す図である。

図 6 は、実施の形態に係る分離装置の構造を示す図である。

15 図 7 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 8 は、実施の形態に係るスイッチ構造に含まれる堰き止め部の構造を示す図である。

図 9 は、実施の形態に係るマイクロ化学反応装置の構造を示す図である。

図 10 は、実施の形態に係る装置の構造を示す図である。

20 図 11 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 12 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 13 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 14 は、実施の形態に係るチップの構造を示す図である。

図 15 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

25 図 16 は、質量分析装置の構成を示す概略図である。

図 17 は、質量分析システムのブロック図である。

図 18 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 19 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 2 0 は、実施の形態に係るスイッチ構造を示す図である。

図 2 1 は、実施例に係るスイッチの構造を示す図である。

図 2 2 は、実施例に係るスイッチの動作を説明するための図である。

図 2 3 は、実施例に係るスイッチの構造を示す図である。

5 図 2 4 は、実施例に係るスイッチの動作を説明するための図である。

図 2 5 は、実施例に係るスイッチの動作を説明するための図である。

図 2 6 は、実施例に係るスイッチの動作を説明するための図である。

図 2 7 は、実施例に係るスイッチの動作を説明するための図である。

10 発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施の形態について図面を参照して説明する。各実施の形態に示すスイッチは、基板上に流路やリザーバ等を備えた構成のマイクロチップにおいて、流路を移動する液体の制御に用いられる。

以下の説明では特にことわりがない限り、導入される液体は水溶液とする。

15 また、以下の各実施形態では基板として石英基板を用いるが、他の基板材料として、プラスチック材料、シリコン等を用いてもよい。プラスチック材料として、たとえばシリコン樹脂、PMMA（ポリメタクリル酸メチル）、PET（ポリエチレンテレフタレート）、PC（ポリカーボネート）等の熱可塑性樹脂や、エポキシ樹脂などの熱硬化性樹脂等が挙げられる。このような材料は成形加工が容易であり、製造コストを抑えることができる。また、マイクロチップの流路やリザーバ等の部分を形成する方法としては、フォトリソグラフィおよびエッチングを組み合わせた方法が挙げられるが、基板材料としてプラスチック材料を用いた場合は、射出成形、ホットエンボシング等の方法を採用することができる。

25 また、以下の実施の形態では毛細管力により流路内を液体が進行する装置を例に挙げて説明するが、ポンプや電界、引力等の外力を利用して液体を進行させる構成とすることもできる。

第 1 の実施の形態

- 本実施形態では、試料堰き止め部に液体を保持する部材を配置した液体スイッチの例を示す。この液体スイッチは、石英基板表面に溝部を形成することにより作製することができる。石英基板の表面は親水性であるので、溝部内壁は親水性表面となっている。このスイッチを含む装置はポンプや電界等の外力印加手段を有さず、毛細管力により流路内を液体が進行していく。

図1は、この液体スイッチの上面図であり、図1(a)はスイッチ閉状態、図1(b)、(c)はスイッチ開状態を示す。図中、主流路101の側面にトリガー流路102が接続している。トリガー流路102は、流路内の親水性の程度や流路径等を適宜に調整することによって、流路内の液体の進行速度を調整することができる。これにより、スイッチ動作の速度を調整できる。主流路101とトリガー流路102の交差する領域の上流側(図中左側)に堰き止め部105が設けられている。堰き止め部105は、流路の他の部分よりも強い毛細管力を有する部分となっている。堰き止め部105の具体的構成としては、以下のものが例示される。

15 (i) 複数の柱状体が配設された構成

この構成では、堰き止め部105における流路単位体積あたりの流路表面積が、流路の他の部分のそれよりも大きくなっている。すなわち、主流路101に液体が満たされたとき、流路堰き止め部105においては、流路の他の部分よりも表面積が大きく、固液界面が大きくなるように構成されている。

20 (ii) 多孔質体やビーズが複数充填された構成

この構成では、流路堰き止め部105において、流路の他の部分よりも表面積が大きく、固液界面が大きくなるように構成されている。

上記(i)の構成とする場合、柱状体は、基板の種類に応じて適宜な方法で形成することができる。石英基板や石英基板を用いる場合、フォトリソグラフィ技術およびドライエッチング技術を利用して形成することができる。プラスチック基板を用いる場合、形成しようとする柱状体のパターンの反転パターンを有する金型を作製し、この金型を用いて成形を行い所望の柱状体パターン面を得ることができる。なお、このような金型は、フォトリソグラフ

イ技術およびドライエッチング技術を利用することにより形成することができる。

上記(ii)の構成とする場合、多孔質体やビーズは、これらを流路の所定箇所に直接充填、接着することにより形成することができる。

5 本実施形態では、上記(i)の構成を採用する。

図2は、堰き止め部105の上面図である。複数の柱状体121が、略等間隔で規則的に配置されている。柱状体121以外の領域は微細流路122となっている。堰き止め部105では、流路単位体積あたりの流路表面積が、流路の他の部分のそれよりも大きい。このため、堰き止め部105に浸入した液体は、毛細管力により、微細流路122に保持される。

図1(a)はスタンバイ状態にある液体スイッチを示している。主流路101に導入された液体試料104が堰き止め部105で保持されている。この状態から所望のタイミングでトリガー液106が導入されると、図1(b)のようにトリガー液106の液面の先端部分が前進し、堰き止め部105と接触することとなる。図1(a)の状態では、液体試料104は毛細管力により堰き止め部105に保持されているが、液体試料104がトリガー液106と接触した図1(b)の状態になると、液体試料104が図中右方向(下流側)に移動し、図1(c)の主流路101下流側に液体試料104が流出する。すなわち、トリガー液106が呼び水としての役割を果たし、液体スイッチとしての動作が発現する。

以上説明したスイッチは、スイッチ開状態となったとき主流路101へトリガー液106が連続的に供給されることとなる。しかし、スイッチを設ける目的によっては、主流路101へのトリガー液106の混入を最小限に抑えることが必要となる場合がある。このような制御は一般に困難であるが、例えば図3に示す弁構造を用いれば、こうした制御を確実に行うことができる。図3(a)に示す弁構造では、流路の上流側から下流側に向かって、液体試料流入路130、憩室131および液体試料流出路134がこの順で設けられている。憩室131中には吸水ゲル132が配置されている。吸水ゲ

ル 1 3 2 は、流入した液体に接触すると体積が膨張し、憩室 1 3 1 の空間を埋め尽くすように構成されている。図 3 (b) は憩室 1 3 1 にトリガー液が導入され、吸水ゲル 1 3 2 が体積膨張した状態を示す図である。この状態においては、液体試料流入路 1 3 0 の上流側から導入された流体はもはや憩室 1 3 1 の下流側には流出することができない。すなわち吸水ゲル 1 3 2 が堰き止め部材として機能することとなる。

第 2 の実施の形態

本実施形態は、堰き止め部材として疎水領域を用いたスイッチ構造に関するものである。この液体スイッチは、石英基板表面に溝部を形成することにより作製することができる。石英基板を用いるため溝部内壁は親水性表面となっている。疎水領域は、石英ガラス表面を有するふた部を疎水処理することにより得られる。

このスイッチは、図 4 (a) に示すように、主流路 1 0 1 の側面にトリガ一流路 1 0 2 が接続され、これらの交差領域の上流側主流路 1 0 1 中に疎水領域からなる堰き止め部 1 1 0 が設けられている。疎水領域からなる堰き止め部 1 1 0 を除く主流路 1 0 1 およびトリガ一流路 1 0 2 は親水性領域である。親水性領域と疎水性領域の作り分けは、本実施形態では以下のように行っている。すなわち、主流路 1 0 1 の流路全体に対し、流路上面を覆う被覆部材を設けた上で、この被覆部材の試料接触面を、堰き止め部 1 1 0 においては疎水性とし、それ以外の領域においては親水性としている。図 4 (a) に示した流路の断面図はこの状態を説明する図である。左側の断面図においては、石英ガラスから成る被覆部材がそのまま用いられており、右側の断面図ではシラザン処理された被覆部材が、シラザン処理面を内側にして配置されている。このスイッチ構造に対し主流路 1 0 1 の上流側 (図中左側) から液体試料 1 0 4 を導入すると、堰き止め部 1 1 0 の途中までその液面が進行する。

このような状態で、所望のタイミングでトリガー液 1 0 6 をさらに導入すると、トリガー液 1 0 6 の液面先端が堰き止め部 1 1 0 に浸入し、液体試料

1 0 4 の液面先端と接触する (図 4 (b))。すると、今まで堰き止め部 1 1 0 によって保持されていた液体試料 1 0 4 が図中右側の下流側へ向かう駆動力により流動を開始することとなる。このようにして、トリガー液 1 0 6 の導入による液体試料 1 0 4 の流動のスイッチングが実現される。

- 5 この実施形態においては、図 4 (b) において液体試料 1 0 4 の液面先端が疎水領域からなる堰き止め部 1 1 0 の領域中に留まるようにするとともに、トリガー液 1 0 6 が導入されたとき液体試料 1 0 4 が円滑に流動するように構成することが重要となる。これを実現するためには、堰き止め部 1 1 0 の疎水性を適度に制御することが望ましい。これを実現する方法としては、
10 例えば堰き止め部 1 1 0 の疎水処理をする材料の選択・量の最適化などがあるが、この他、流路の構造を好適に設計することによっても可能である。

図 5 は、こうした疎水性制御のための構造の一例である。図 5 は、図 4 (a) の堰き止め部 1 1 0 の断面図である。基板 4 0 1 中に複数の微細流路 4 0 2 が設けられ、その上面が被覆材 4 0 3 により被覆されている。微細流路 4 0 2 は親水性表面を有し、被覆材 4 0 3 はシラザン処理により疎水性処理面を
15 有する。この構造においては、微細流路 4 0 2 が複数設けられているため、毛細管力により適度な保水性が発揮される一方、流路上面の被覆材 4 0 3 により、疎水性が付与されている。この構造においては、毛細管力による保水性と流路の疎水性の適度なバランスによって液体保持力が決定されること
20 となる。さらにこの構造においては、微細流路 4 0 2 の数やその幅の制御により、疎水性表面と親水性表面の比率の割合を自由に制御でき、この結果、全体としての疎水性を所望の値に制御することが可能となる。こうした構造の制御、表面状態の制御により、疎水性の程度を適度に行うことができる。

本実施形態における疎水処理は、分子中に、基板材料と吸着ないし化学結合するユニットと、疎水性装飾基を有するユニットとを併せ持つ構造の化合物を、基板表面に付着ないし結合させること等により実現される。こうした化合物として、たとえばシランカップリング剤等を用いることができる。

疎水基を有するシランカップリング剤として好ましいものは、ヘキサメチ

ルジシラザン等のシラザン結合基を有するものや、3-チオールプロピルトリエトキシシラン等のチオール基を有するものが挙げられる。

カップリング剤液等の塗布方法としては、スピコート法、スプレー法、ディップ法、気相法等が用いられる。スピコート法とは、カップリング剤等、結合層の構成材料を溶解または分散させた液をスピコーターにより塗布する方法である。この方法によれば膜厚制御性が良好となる。また、スプレー法とはカップリング剤液等を基板に向けてスプレー噴霧する方法であり、ディップ法とは基板をカップリング剤液等に浸漬する方法である。これらの方法によれば、特殊な装置を必要とせず、簡便な工程で膜を形成することができる。また気相法とは、基板を必要に応じて加熱し、ここにカップリング剤液等の蒸気を流動させる方法である。この方法によっても膜厚の薄い膜を膜厚制御性良く形成することができる。このうち、シランカップリング剤溶液をスピコートする方法が好ましく用いられる。優れた密着性が安定的に得られるからである。この際、溶液中のシランカップリング剤濃度は、好ましくは0.01～5 v/v%、より好ましくは0.05～1 v/v%とする。シランカップリング剤溶液の溶媒としては、純水；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等のアルコール；酢酸エチル等のエステル類等を単独または2種以上を混合して使用できる。このうち、純水で希釈したエタノール、メタノール、および酢酸エチルが好ましい。密着性の向上効果が特に顕著となるからである。カップリング剤液等を塗布した後は、乾燥を行う。乾燥温度は特に制限がないが、通常、室温（25℃）～170℃の範囲で行う。乾燥時間は、温度にもよるが、通常は0.5～24時間とする。乾燥は空気中で行っても良いが、窒素等の不活性ガス中で乾燥させてもよい。たとえば、窒素を基板に吹き付けながら乾燥させる窒素ブロー法を用いることもできる。また、カップリング剤膜の作製方法として、“NATURE, vol. 403, 13, January (2000 年)” に記載されているように、LB膜引き上げ法により基板全面にシランカップリング剤からなる膜を形成し、親水性／疎水性のマイクロパターンを形成することができる。

さらに、この疎水性処理はスタンプやインクジェットなどの印刷技術を用いて行うこともできる。スタンプによる方法では、PDMS 樹脂を用いる。PDMS 樹脂はシリコーンオイルを重合して樹脂化するが、樹脂化した後も分子間隙にシリコーンオイルが充填された状態となっている。そのため、PDMS 樹脂を親水性の表面、例えば、ガラス表面に接触させると、接触した部分が強い疎水性となり水をはじく。これを利用して、流路部分に対応する位置に凹部を形成した PDMS ブロックをスタンプとして、親水性の基板に接触させることにより、前記の疎水性処理による流路が簡単に製造できる。

インクジェットプリントによる方法では、粘稠性が低いタイプのシリコーンオイルをインクジェットプリントのインクとして用い、流路壁部分にシリコーンオイルが付着するようなパターンに印刷することによっても同じ効果が得られる。

第 3 の実施の形態

図 6 は、試料導入口に液体スイッチを採用した分離装置の例を示す図である。この分離装置は、毛細管現象を利用して試料を移動させ、分離用流路 540 により分子サイズ等に応じて試料の分離を行う装置である。電力、圧力等の外力の印加が不要で駆動のためのエネルギーが不要となる。この分離装置は、基板 550 上に分離用流路 540 が設けられた構成を有する。分離用流路 540 の一端には空気穴 560 が設けられ、他端にはバッファーを注入するためのバッファー注入口 510 が設けられている。分離用流路 540 は、バッファー注入口 510、空気穴 560 の箇所を除き密閉されている。分離用流路 540 の起始部には、サンプル定量管 530 がつながっており、サンプル定量管 530 の他方の端は、サンプル注入口 520 が設けられている。サンプル定量管 530 には、分離用流路 540 と交差する手前の部分に停止弁 535 が設けられている。停止弁 535 は、図 3 および関連記載により説明した構造と同様である。

この装置を使用するにあたっては、使用前にバッファー注入口 510 を介して分離用流路 540 にバッファーを導入しておく。

図7は、サンプル定量管530と分離用流路540とが交差する点の近傍を拡大して示したものである。この箇所には液体スイッチが形成されている。図7はこの液体スイッチの上面図であり、図7(a)はスイッチ閉状態、図7(b)、(c)はスイッチ開状態を示す。図中、分離用流路540の側面に
5 サンプル定量管530が接続している。分離用流路540とサンプル定量管530の交差する領域の上流側および下流側に堰き止め部110が設けられている。この交差領域の下流側には、堰き止め部110と隣接して分離部113が形成されている。分離部113には試料分離用のシリカゲル粉体が充填されている。分離用流路540へのシリカゲル粉体の充填は、下流側に
10 堰き止め部材を設けた上で、シリカゲル粉体、バインダ、および水の混合体を分離用流路540に流し込み、その後、この混合体を乾燥、固化させることにより、上記構造を得ることができる。

トリガ一流路となるサンプル定量管530には、憩室131が設けられている。憩室131中には、吸水ゲル132が配置されている。吸水ゲル13
15 2は、水に不溶の吸水性ポリマー等が好ましく用いられ、流入した液体に接触すると体積が膨張し、憩室131の空間を埋め尽くすように構成されている。

図8は、図7の堰き止め部110の上面図である。複数の疎水領域191が、略等間隔で規則的に配置されている。疎水領域191以外の領域は石英
20 基板表面が露出しており親水領域192となっている。このような疎水／親水パターンを形成することにより、堰き止め部110の疎水性が適度に制御される。この結果、図7(a)においてバッファ111の液面先端が疎水領域105中に留まるようにするとともに、トリガー液が導入されたときバッファ111が円滑に下流側へ流動するようになる。

25 図7に戻り、図7(a)はスタンバイ状態にある液体スイッチを示している。分離用流路540に導入されたバッファ111が堰き止め部110中で堰き止められている。

この状態から、所望のタイミングでトリガー液となる試料112が導入さ

れると、図 7 (b) のように試料 1 1 2 の液面の先端部分が前進し、堰き止め部 1 1 0 と接触することとなる。図 7 (a) の状態では、バッファ 1 1 1 は堰き止め部 1 1 0 中にとどまっているが、バッファ 1 1 1 が試料 1 1 2 と接触した図 7 (b) の状態になると、バッファ 1 1 1 が図中右方向 (下流側) へ移動し始める。

ここで、トリガー流路となるサンプル定量管 5 3 0 に試料 1 1 2 が導入されると、吸水ゲル 1 3 2 が体積膨張し、憩室 1 3 1 を覆い尽くすようになる。これにより、試料 1 1 2 はもはや憩室 1 3 1 の下流側には流出することができない状態となる。すなわち吸水ゲル 1 3 2 が堰き止め部材として機能することとなる。

この作用により、所定量の試料 1 1 2 が分離用流路 5 4 0 へ導入され、つづいて図 7 (c) に示すように、試料 1 1 2 が分離部 1 1 3 に導かれ、試料中の成分の分離操作が行われる。

以上のようにして、図 6 に示す分離装置に試料が円滑に導入される。

15 第 4 の実施の形態

図 9 は、液体スイッチを用いたマイクロ化学反応装置の一例である。この装置は石英基板上にドライエッチングにより形成された流路溝、反応させる溶液を貯蔵するリザーバおよび反応室により構成されている。この装置では、あらかじめ設定されたタイムスケジュールで試料と試薬が混合され、反応が連続的に進行するように構成されている。以下、この装置を用いてタンパク質をトリプシン処理し、MALDI-TOFMS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometer: マトリックス支援レーザー脱離イオン化飛行時間型質量分析装置) 用の試料を調製する例について説明する。

25 この装置では、石英基板表面に、図示した形態の流路等が形成されている。この装置はポンプや電界等の外力印加手段を有さず、毛細管力により流路内を液体が進行していく。

溶液混合装置 6 0 0 に導入されたタンパク質を含む試料 6 0 2 は、流路 6

04 および流路606に分岐して流動し、一方はリザーバ612へ導かれ、他方はスイッチ608へ導かれる。スイッチ608の詳細構造は図4に示した構造となっており、図4における主流路101が図9の流路611に相当し、図4におけるトリガー流路102が図9の流路606に相当する。試料
5 602の流入がトリガーとなって、スイッチ608が「開」となる。

溶液タンク610にはトリプシン消化液が貯蔵されており、その液面は、この装置に設けられた流路の液面よりも高い位置に保持されている。スイッチ608が「閉」の状態にあるときは、この部分でトリプシン消化液が留まるようになっている。流路が「開」となると、このトリプシン消化液が流路
10 611の下流側（図中下側）へ移動する。この結果、トリプシン消化液がリザーバ612に導かれ、タンパク質を含む試料602と混合する。この混合液体は、リザーバ612から流路614を経由して室616に導かれる。なお、流路606の先には開口部を備える室630が設けられている。

室616は、大容積に形成されており、時間遅れ要素として機能する。すなわち、室616には室内が充填されるまでタンパク質を含む試料602およびトリプシン消化液の混合液が供給され続け、室616が充填されると、この混合液が溢れ出て下流側へ移動するようになっている。スイッチ608は「開」となったままであるので、溶液タンク610からトリプシン消化液が連続的に供給され、これとともに試料602も引き続き連続導入されることとなる。この結果、室616内部の液体量が次第に増加していき、ある時刻においてその収容量を超過して下流側へ移動するのである。室616が満たされるまで所定の時間が経過するが、この間にタンパク質を含む試料602が37℃の温度下でトリプシン処理される。なお、トリプシン処理された液のpHは7.6程度である。

25 溢れたトリプシン処理液は、流路618および流路620に分岐して流出する。流路620に導かれたトリプシン処理液は、スイッチ652のトリガーとなって、スイッチ608を「開」とする。なお、流路606の先には開口部を備える室632が設けられている。

溶液タンク 6 2 4 には 6 N-H C 1 が貯蔵されており、その液面は、この装置に設けられた流路の液面よりも高い位置に保持されている。スイッチ 6 5 2 が「閉」の状態にあるときは、この部分で 6 N-H C 1 が留まるようになっている。流路が「開」となると、この 6 N-H C 1 が下流側（図中下側）へ移動する。この結果、6 N-H C 1 がリザーバ 6 2 6 に導かれ、トリプシン処理液と混合する。これにより、p H が下がってトリプシン処理の反応が停止する。なお p H を下げる目的は、反応停止だけでなく、MALDI-T OF MS で用いるマトリクスと混合して測定用試料を調製するのに好適な状態とする目的もある。

10 以上により、マイクロチップ上で、トリプシン処理が予め設計したタイミングで実行される。トリプシン消化液による反応時間は、室 6 1 6 の容積の調整等により制御可能である。

本実施形態においては、リザーバ 6 1 2、6 2 6 に試料 6 0 2 が導入されるタイミングと、トリプシン消化液や停止液が導入されるタイミングとの調節が重要となる。本実施形態では、これらのリザーバや、溶液タンク 6 1 0、
15 6 2 4 の設計、流路 6 1 1 等の設計によって適宜調整することができる。

第 5 の実施の形態

本実施形態は、限界ろ過装置および分離装置を組み合わせた装置に対し、複数のスイッチ構造を設けたものである。スイッチ構造の採用により、試料
20 の導入、流動を自動的に行うことができる。外力を付与するポンプや電荷印加手段も不要となるため、装置全体を小型化することができる。

図 1 0 は、本実施形態にかかる装置の概略構成図である。この装置は、限界ろ過装置 7 0 2 および分離装置 7 0 4 から成る。限界ろ過装置 7 0 2 は、第 1 の流路 7 1 6、第 2 の流路 7 2 0 およびこれらの間に介在するスイッチ
25 7 1 2 を主要構成部とする。分離装置 7 0 4 は、スイッチ 7 2 6 より導入された試料を分離部 7 3 0 により分離し、これらを回収部 7 3 4 から回収する装置である。以下、血液を試料として分離操作を行う例について説明する。

試料投入口 7 1 4 から導入された血液は第一の流路 7 1 6 を移動し、フィ

ルタ 7 1 0 を経由して、スイッチ 7 1 2 の交差領域まで到達する。これによりスイッチ 7 1 2 が「開」状態となり、バッファタンク 7 0 6 内のバッファが第二の流路 7 2 0 へ進入する。バッファは第一の流路 7 1 6 から排出部 7 1 8 を通過した血しょうとともに下流側（図中右側）に移動していき、流路 7 2 4 を経由してスイッチ 7 2 6 へ到達する。なお、一部の試料は排出部 7 2 2 へ移動する。

スイッチ 7 2 6 は、図 7 に示した構造と同様の構造を有する。血しょうを含むバッファの到達によりスイッチ 7 2 6 は「開」状態となる。すると、図 7 の説明で既に述べたように、血しょうを含むバッファが所定量、分離部 7 3 0 に導入される。スイッチ 7 2 6 の上流側には停止弁 7 5 0 が設けられており、血しょうを含むバッファが過剰量流入することが抑制される構造となっている。

血しょうを含むバッファが分離部 7 3 0 に導入されると、バッファタンク 7 2 8 から導入される展開液により、血しょうがその分子量に応じて複数のバンド 7 3 2 に分離される。その後適切なタイミングで回収部 7 3 4 から試料を回収し、分子量により分画された成分を得ることができる。

回収部 7 3 4 で回収された成分は、その後、前処理、乾燥工程を経て、別の分析に利用される。たとえばMALDI-TOFMS等によるタンパク質の同定が行われる。

20 第 6 の実施の形態

本実施形態は、トリガー液が到達すると流路が閉止するタイプのスイッチに関するものである。図 1 1 (a) は本実施形態に係るスイッチの概略構成図である。流路 9 0 1 中にはバッファ 9 1 2 が満たされている。流路 9 0 1 の側面には、トリガー流路 9 0 2 が設けられ、トリガー流路 9 0 2 にはポンプ 9 1 0 が配設されている。

ポンプ 9 1 0 は、吸水性領域 9 0 8、疎水性領域 9 0 6 および親水性領域 9 0 4 からなる。親水性領域 9 0 4 にはバッファが貯蔵されている。吸水性領域 9 0 8 の具体的構成としては、以下のものが例示される。

(i)複数の柱状体が配設された構成

(ii)多孔質体やビーズが複数充填された構成

ここでは(i)の構成を採用する。

5 吸水性領域 908 およびトリガー流路 902 には空気 915 が存在している。ポンプ 910 には空気穴 905 が設けられており、また、トリガー液 (バッファ) の導入される流路 903 が接続されている。

図 11 (a) のスタンバイ状態から、流路 903 を介してポンプ 910 にトリガー液が導入されると、疎水性領域 906 に浸みだし、親水性領域 904 に貯蔵されたバッファが疎水性領域 906 の液面と接触する。すると、親水性領域 904 に貯蔵されたバッファは流路 901 側に移動し、毛細管力により柱状体形成領域 908 に吸い込まれていく。すると、この領域にあった空気 915 は流路 901 中に押し出される。空気 915 は流路 901 中のバッファ 912 の流動を堰き止める役割を果たし、スイッチが閉止した状態となる。

15 第 7 の実施の形態

本実施形態では、可逆的なスイッチに関するものである。可逆的なスイッチとは、流路の開通、閉止を繰り返し可逆的に行うことのできるスイッチをいう。図 12 (a) は本実施形態に係るスイッチの概略構造を示す。このスイッチは、主流路 924 側壁に第一のトリガー流路 920 および第二のトリガー流路 926 が連通して設けられている。これらの流路の交差する位置に疎水領域 922 が設けられている。また、図示したように各流路に疎水領域 930 が設けられている。これらの疎水領域は、図 8 に示したものと同様の構成を有し、円形状の疎水領域が所定のパターンで周期的に形成された領域となっている。主流路 924 中、疎水領域 922 よりも上流側 (紙面左側) に、バッファ 927 が留まっている。

図 12 (b) は、第一のトリガー流路 920 にトリガー液が導入された状態を示す。このとき、疎水領域 922 において、バッファ 927 とトリガー液とが接触し、これらが連続相を生成する。すると、図中右方向の下流側に

バッファ 9 2 7 が流動する。すなわち、スイッチが開状態となる。

次に、図 1 2 (c) のように第二のトリガー流路 9 2 6 内の空気を加圧することにより、気泡 9 2 8 が押し出されて導入される。気泡 9 2 8 は強い疎水性であるので、スイッチが閉状態となり、バッファ 9 2 7 の移動が停止する。

第二のトリガー流路 9 2 6 への加圧を止め、バッファ 9 2 7 の移動が停止すると、再び図 1 2 (a) の状態に戻る。その後、さらに図 1 2 (b) の如くスイッチを開状態にすることができる。すなわち、スイッチの可逆動作が可能となる。

10 第 8 の実施の形態

本実施形態は、図 1 3 (a) に示すように、流路 1 1 0 2 を移動する液体が、副流路 1 1 0 0 を経由して上流側にあるスイッチ 1 1 0 1 にフィードバックして作用し、流路 1 1 0 2 を遮断する構造のスイッチに関するものである。

15 このフィードバック型スイッチは、特定のチャンバーが満たされたとき液の流入を停止させるスイッチとして有効に利用できる。たとえば、図 6 の装置における装置において、サンプル定量管 5 3 0 と分離用流路 5 4 0 とが交差する点に液体が到達したとき、さらなる液体の侵入を抑止するといった利用形態が可能である。

20 図 1 3 (b) は、こうしたフィードバック型の動作により、流速の変化を抑制する機構の一例を示す。この機構においては、基板 1 1 1 0 中に流路 1 1 1 2 が設けられている。基板 1 1 1 0 の上部は流路となっている。流路 1 1 1 2 には鉱物油等の不活性な疎水性液体が満たされている。

以下、図中、左から右に向かう方向に液体が流動している場合を例に挙げて説明する。この疎水性液体は流路 1 1 1 2 から少量はみ出た状態となっており、上流側に液滴 1 1 1 6、下流側に液滴 1 1 1 4 が形成される。流路の上流側と下流側とで等圧の場合、これらの液滴は同じ大きさとなるが、流速が大きくなる等により下流側で流路内圧が高まった場合、液滴 1 1 1 4 が小

さくなり、その分、液滴 1 1 1 6 が大きくなり液滴 1 1 1 8 のようになる(図 1 3 (c))。この結果、流路の実効断面積が小さくなって流量が減少する。これにより、下流側の圧力が増加すると、再び図 1 3 (b) の状態に戻り、正常な流動状態となる。こうして流路の各場所における流速のばらつきを抑制することができる。

以上の動作は、図中、右から左に向かう方向に液体が流動している場合においても同様にあてはまる。この場合、下流側の流量が小さくなり圧力が減少すると、上流側の流路の実効断面積が大きくなって流量が増大することになる。

10 第 9 の実施の形態

本実施形態は、マイクロチップにクロックラインを設け、これに基づいてチップ上の流路における液体の流動を制御するものである。ここでは複数試料を E S I - M S (エレクトロスプレーイオン化質量分析; electrospray ionization mass spectrometry) でインジェクションする場合を例に挙げて説明する。ここで複数試料とは、異なる種類のタンパク質、例えば二次元電気泳動で分取された各スポットに含まれるタンパク質やペプチドを、アルキル化、酵素消化、脱塩した後の試料をいう。

図 1 4 は本実施形態に係るスイッチを配設したチップの構造を示す。図 1 4 (a) はこのチップの上面図である。第一の処理済み液 1 2 0 4 の通る流路 1 2 0 3 と、第二の処理済み液 1 2 0 5 の通る流路 1 2 0 3 とが並行して形成されている。これらと直交する方向にクロック流路 1 2 0 1 が設けられている。これらは、図 1 4 (b) に示すように、多層の流路構造となっている。図 1 4 (b) はこのチップの断面図である。主流路用基板 1 2 2 0 およびクロック流路用基板 1 2 1 0 が張り合わされた構造を有する。主流路用基板 1 2 2 0 の表面には主流路 1 2 0 3 が形成され、クロック流路用基板 1 2 1 0 の表面にはクロック流路 1 2 0 1 が形成されている。これらの流路は、制御用流路 1 2 1 2 により接続されている。主流路 1 2 0 3 には、スイッチ 1 2 0 7 が設けられている。

図 1 4 (a) に戻り、クロック流路 1 2 0 1 に導入されたクロック用流体は、時間遅れチャンバ 1 2 0 2 によって流動が制御された後、制御用流路 1 2 1 2 を経由してスイッチ 1 2 0 7 に到達する。すると流路 1 2 0 3 が開状態となり第一の処理済み液 1 2 0 4 が下流側に移動し、E S I - M S のイン
5 ジェクタに導かれる。

その後、クロック用流体はクロック流路 1 2 0 1 下流側に移動し、別の時間遅れチャンバを経た後、スイッチ 1 2 0 8 に到達する。このスイッチ 1 2 0 8 は、トリガーが到達すると流路が閉止するタイプのスイッチであるため、クロック用流体がトリガーとなって流路 1 2 0 3 が閉止する。その後、第二
10 の処理済み液 1 2 0 5 の通る流路 1 2 0 3 に対しても同様に作用し、第二の処理済み液 1 2 0 5 は下流側に移動し、E S I - M S のインジェクタに導かれる。

クロック流路 1 2 0 1 におけるクロック用流体の流動は、あらかじめ、流路中の任意の位置に到達する所用時間が正確に再現されるようになっている。
15 このため、このクロック流路の利用により、チップ上で任意の処理を時間制御性良く実行することが可能となる。

第 1 0 の実施の形態

本実施形態では、疎水領域によって遮断された流路に対し、振動を与えて流路を開通するものである。図 1 5 (a) は、このスイッチの構造を示す。
20 図中、主流路 1 0 1 中に疎水領域からなる堰き止め部 1 1 0 が設けられ、この部分で液体試料 1 0 4 が堰き止められている。堰き止め部 1 1 0 以外の部分は、親水性の基板表面が露出している。堰き止め部 1 1 0 の構造は、図 8 に示したものと同様である。

この状態で、このスイッチの形成されたマイクロチップ全体に振動を与える。
25 すると、堰き止め部 1 1 0 中に保持されていた液体試料 1 0 4 が堰き止め部 1 1 0 を越え下流側に移動し、流路が開通状態となる。

振動を与える方法としては様々な方法を用いることができる。図 1 8 はその一例である。この図は図 1 5 (a) のスイッチを横方向から見た断面図で

ある。流路 1 0 1 にふた 1 4 1 が設けられ、ふた 1 4 1 に、振動付与手段として突起 1 4 0 が設けられている。この突起 1 4 0 を折り折損すると流路 1 0 1 に振動が付与されスイッチが開通する。

図 1 9、図 2 0 はスイッチを開始する方法の別な例である。

- 5 図 1 9 は試料の滴下によりスイッチが開状態となる。基板 1 5 5、ふた 1 5 6 の間に流路 1 5 9 が形成されている。保水領域 1 5 2 と吸水領域 1 5 4 の間に疎水領域 1 5 3 が介在している。保水領域 1 5 2 には水溶液が貯蔵され、適当な圧力がかけられている。疎水領域 1 5 3 により堰き止められている。疎水領域 1 5 3 に血液等の親水性の試料 1 5 0 を滴下することにより、
- 10 保水領域 1 5 2 と吸水領域 1 5 4 が連続し、図中左から右へ流動が開始する。

- 図 2 0 は移動部材を用いた例である。保水領域 1 5 2 と吸水領域 1 5 4 の間に疎水領域 1 5 3 が介在している。保水領域 1 5 2 には水溶液が貯蔵されており疎水領域 1 5 3 により堰き止められている。表面親水性の磁性体 1 6 0 は、はじめは保水領域 1 5 2 に位置しているが、これを外部から磁石により操作することによって保水領域 1 5 2 および吸水領域 1 5 4 に跨る位置
- 15 に移動させると、磁性体 1 6 0 の親水表面を介して保水領域 1 5 2 と吸水領域 1 5 4 が連続し、図中上から下へ流動が開始する。本例では、磁性体 1 6 0 の直径を疎水領域 1 5 3 の幅以上の大きさとしている。これにより、スイッチが良好に動作する。

20 第 1 1 の実施の形態

- 図 1 6 は質量分析装置の構成を示す概略図である。図 1 6 において、試料台上に乾燥試料が設置される。そして、真空下で乾燥試料に波長 3 3 7 nm の窒素ガスレーザーが照射される。すると、乾燥試料はマトリックスとともに蒸発する。試料台は電極となっており、電圧を印可することにより、
- 25 した試料は真空中を飛行し、リフレクター検知器、リフレクター、およびリニア検知器を含む検出部において検出される。

図 1 7 は本実施形態の乾燥装置を含む質量分析システムのブロック図である。このシステムは、試料 1 0 0 1 について、夾雑物をある程度除去する

精製 1 0 0 2、不要成分 1 0 0 4 を除去する分離 1 0 0 3、分離した試料の前処理 1 0 0 5、前処理後の試料の乾燥 1 0 0 6、の各ステップを実行する手段を備えている。これらの各手段のうち一部または全部を一または二以上のマイクロチップ 1 0 0 8 上に搭載することができる。試料をマイクロチップ 1 0 0 8 上で連続的に処理することにより、微量の成分についても損出が
5 少ない方法で効率よく確実に同定を行うことが可能となる。

上記実施形態において、堰き止め部はトリガー流路と近接した位置に有ることが好ましい。具体的には、主流路およびトリガー流路の各中心線の交叉する点を交叉点と定義すると、交差点と疎水性処理部との距離は、トリガー
10 流路の幅の 1.5 倍以下とすることが好ましく、トリガー流路の幅以下とすることがより好ましい。こうすることにより、安定したスイッチ動作を実現することができる。

(実施例 1)

本実施例は、液体スイッチのオン動作を確認したものである。

15 本実施例では、さらに、液体スイッチが流路用の溝を掘ることなく、疎水性インクで描かれた流路パターンで実現できることを確認したものである。

図 2 1 にチップの構造を示す。(A) は平面構造を示す写真、(B) はその断面図である。親水性のスライドガラス 8 0 0 (白縁磨フロストスライドガラス p r e - c l e a n e d、松波硝子工業株式会社、水の接触角は約 7
20 度) を基板として、その上にガラス用の油性ペン (Y Y F 1、超頑固しかりマーカー、ゼブラ株式会社、水の接触角は約 7 0 度、もしくは、X 1 0 0 W - S D、ペンテルホワイト、ぺんてる株式会社、水のとの接触角は約 1 0 0 度) を用いて、幅 5 mm の主流路 8 0 5 部分と、幅 1 mm のトリガー流路
25 8 0 6 部分と、疎水性処理部 8 0 8 を含む流路パターン 8 0 9 を描画した。

流路部分は、その外周を幅 1 mm ~ 2 mm のペン先でなぞることで実現した。水は疎水性の領域から排除されるため流路パターン 8 0 9 の線と線の間だけを流れる。主流路 8 0 5 内の液体を停止させる疎水性処理部 8 0 8 は、

ペン先を削ったペンで幅約 $80\text{ }\mu\text{m}$ の線を引くことで実現した。

次にスペーサーとして、厚さ約 0.3 mm の両面テープ 801 (株式会社ニトムズ) を貼付し、その上に疎水性表面を持つカバーガラス 804 (Matsunami micro cover glass thickness $0.17\text{--}0.25\text{ mm}$, silicone coated

5 $20\times 20\text{ mm}$ 、松波硝子工業株式会社、水との接触角は約 85 度) を貼付した。これによって生じた深さ約 0.3 mm の縦方向の隙間 803 と、疎水性の流路パターン 809 に挟まれた横方向の隙間によって、主流路 805 とトリガ一流路 806 が形成される。

このチップを水平なテーブルに設置して用いた。図 22 は、このチップの
10 スイッチ動作を示す連続写真である。図 22 (A) は、初期状態である。図 22 (B) は、主流路の右端から 10 倍に希釈した黒インク 807 (SPS-400 #1、プラチナ万年筆株式会社) を導入した後の写真である。黒インク 807 は毛細管効果で主流路 805 に自動的に進入した後、疎水性処理部 808 にて停止し、その状態を保った。2 分後、トリガ一流路 806 の端
15 に水 810 (水道水) を導入した。図 22 (C) は、その直後の写真である。水 810 は、毛細管効果でトリガ一流路 806 に急速に進入し、次の瞬間その液面は、疎水性処理部 808 で停止していた黒インク 807 の液面と融合した。これにより液面が疎水性処理部 808 をまたぎ、黒インク 807 は主流路 805 を左側へと進行した (図 22 (D))。その間、主流路 805 内の
20 黒インク 807 がトリガ一流路 806 方向に逆流したり、トリガ一流路 806 内の水 810 が主流路 805 方向に、さらに流れ出す現象は観察されなかった。これはトリガ一流路 806 の幅が主流路 805 の幅と比較して狭く、流路抵抗が大きいと考えられる。

以上の結果から、幅 5 mm というマクロサイズの主流路 805 でも、それ
25 より細いトリガ一流路 806 によって開通できること、さらにスイッチを構成する流路は、溝を掘ることなく、親水性の表面に疎水性のインクで縁取り描画するだけで実現できることが示された。

(実施例 2)

本実施例は、 $10\text{ }\mu\text{m}$ から $100\text{ }\mu\text{m}$ 程度のさらに細い流路で液体スイッチのオン動作を確認したものである。さらに、本実施例の液体スイッチはフォトリソグラフィーによって試作されたものであり、数センチ角のチップ上に、多数の液体スイッチを含む流路系が集積可能なことを意味する。

- 5 図23は試作した液体スイッチの構造を示す平面図である。T字状に見えるものは、後述する方法でシリコン基板900上に掘られた溝である。左右に伸びる主流路905と、直角に交わるトリガー流路906、その交叉点をはさんで主流路905の右側には疎水性処理部908が設けられている。流路の太さと、疎水性処理部908の幅や設置場所、そして主流路へ液体を導入する方向に応じて4タイプを設けた。それぞれのタイプは、図23に付した英字記号(A)～(D)で参照する。

タイプ(A)は、 $100\text{ }\mu\text{m}$ の主流路と $50\text{ }\mu\text{m}$ のトリガー流路を設け、対照として疎水性部908を設けたのと反対の左側から液体を導入するもの(タイプ(B)、(C)、(D)、(E)では、液体は、疎水性処理部908のある右側から導入する)。

タイプ(B)は、 $100\text{ }\mu\text{m}$ の主流路と $50\text{ }\mu\text{m}$ のトリガー流路を設け、交叉部の直前に一部欠けのある幅 $5\text{ }\mu\text{m}$ の疎水性部908を設けたものである。疎水性部908は、透明なので見ることはできないが、図23の平面図に点線で示した。

20 タイプ(C)は、 $50\text{ }\mu\text{m}$ の主流路と $50\text{ }\mu\text{m}$ のトリガー流路を設け、交叉部の直前に一部欠けのある幅 $5\text{ }\mu\text{m}$ の疎水性部908を設けたもの、

タイプ(D)は、 $100\text{ }\mu\text{m}$ の主流路と $50\text{ }\mu\text{m}$ のトリガー流路を設け、交叉部分から離れた位置に幅 $5\text{ }\mu\text{m}$ の疎水性部908を設けたものである。

25 なお、図には示さなかったが、各流路の端には1ミリメートル角の液溜を流路と同時にエッチングした。

これらの液体スイッチは、次のような工程で試作した。

[液体スイッチの試作]

(1) 流路部分のフォトリソグラフィーとウェットエッチング

清浄な（1 1 0）シリコン基板の全面を熱酸化して、2 0 0 0 オングストロームの熱酸化膜を形成する。次に、フォトレジスト（S 1 8 1 8、S h i p l e y ファーイースト株式会社）を塗布し、前記タイプ（A）～（D）の液体スイッチの流路パターンが描かれた石英クロムマスクを使って露光・現像することにより、流路パターン部分のフォトレジストを除去し酸化膜を露出させる。露出した酸化膜をバッファードフッ酸（1 6 バッファードフッ酸、森田化学工業株式会社）にて除去し、シリコン面を露出させる。つづいて基板に残ったフォトレジストを、アセトンとエタノールで洗浄して完全に除去し、水洗・乾燥の後、9 0℃に加温した2 5 % T M A H で約2 0 分間エッチングすることで、流路パターン部分が約2 0 μ m エッチングされたシリコン基板を得た。これをバッファードフッ酸に浸漬して、残った熱酸化膜を除去した。

なお、主流路9 0 5 およびは、マスク上では幅1 0 0 μ m だがエッチング後、1 0 %～2 0 % ほど拡幅する。トリガー流路も同様である。

15 （2）シリコン基板の化学酸化

この流路パターンがエッチングされたシリコン基板の表面は、疎水性なので、これを親水性とするため9 0℃の濃硝酸に4 0 分間漬ける。水洗後の基板表面が親水性になっており、水が毛細管効果で流路を満たすことを確認する。

20 （3）疎水性処理部9 0 8 の設置

上記化学酸化により表面が親水性となったシリコン基板に薄膜フォトレジスト（S 1 8 0 5、S h i p l e y ファーイースト株式会社）を直接滴下し、スピコートする。次いで疎水性処理部9 0 8 の部分が開口した石英クロムマスクを使って、位置合わせをした後に露光・現像する。これにより、
25 疎水性処理部9 0 8 だけ、流路表面を露出させる。この基板をステンレス容器にいれ、基板にかからないようにシラザンを滴下した後、容器を密閉して1 日放置する。気化したシラザンにより疎水性処理部9 0 8 に疎水性のシラザン膜が形成される（この膜は、アセトン・エタノール洗浄に抵抗性である）。

実験直前に、この基板についている薄膜フォトレジストをアセトンとエタノールで除去し、10分以上水洗した後、エアガンで乾燥して用いた。流路上面にはフタは設けず開放状態とした。

[実験]

- 5 上記の方法で試作した基板を、金属顕微鏡のステージに水平に設置し、これを5倍、あるいは10倍の対物レンズと、鏡筒につけたCCDを介してビデオ(Sony Digital Handycam、ソニー)で連続撮影した。

- 10 流路に入れる液体は、界面活性剤(NCW-610A、和光純薬工業株式会社)を蒸留水で1000倍に希釈した無色溶液と、その無色溶液を用いて、黒色インク(SPS-400#1、プラチナ万年筆株式会社)を10倍に希釈した色素液の2種類を用意した。希薄な界面活性剤を用いた理由は、蒸留水を用いた場合、流路への流入速度が極めて遅く、フタが無いため途中で流路が乾燥してしまうという問題を避けるためである。進入速度が遅い理由は、
15 恐らく薄膜フォトレジストを塗布したことで基板表面の親水性が多少低下したためと思われる。希薄な界面活性剤を用いることで、十分な流入速さ(約500 μ m/秒)が実現できた。

- 図24は、(A)タイプの液体スイッチに疎水性処理部908と反対側の左側から無色溶液を導入した後の連続写真である(対物レンズ10倍)。図
20 24の(1)から(6)のように、無色溶液は主流路905に自動的に進入し、交叉点を越えた後、疎水性処理部908で停止した。この結果から疎水性処理部908は、溶液を停止させる効果があることがわかる。

- 図25は、タイプ(B)の液体スイッチの主流路905に、右側から色素液を導入した後の連続写真である(対物レンズ10倍)。色素液は、主流路
25 905に自動的に進入した(図25(1))後、疎水性処理部908部分で主たる流れが停止した。色素液の一部が疎水性処理部908と流路壁の隙間をすり抜けて交叉点よりも先に達したが、それ以上先には進行しなかった(図25(2))。次に、トリガ一流路906に無色液を導入したところ、無

色液は自動的に進入して交叉点に到達した後、その液面は、先に停止していた色素液の液面と融合した（図 2 5（3））。その後、色素液は疎水性処理部 9 0 8 を超えて交叉点よりも左側の主流路 9 0 5 を進行して行った。

この結果から 1 mm 以下の流路でも、トリガ一流路 9 0 6 からの液体供給によって疎水性処理部 9 0 8 の停止効果が失われ、主流路 9 0 5 が開通すること、すなわちオン動作が実現できることがわかる。

図 2 6 は、タイプ（C）の液体スイッチの主流路 9 0 5 に、右側から色素液を導入した後の連続写真である（対物レンズ 5 倍）。タイプ（B）の場合と同様に、色素液は疎水性処理部 9 0 8 で停止した（図 2 6（1））。トリガ一流路 9 0 6 から無色液が供給されると、無色液と交叉点で停止していた液面とが融合し（図 2 6（4））、融合した液面は再び運動を始め、主流路 9 0 5 交叉点を超えて主流路 9 0 5 の左側へと進行した。但しこの場合、主流路 9 0 5 を進行したのは、色素液でなく、トリガ一流路 9 0 6 から供給された無色液だった。この結果から、主流路 9 0 5 の太さとトリガ一流路 9 0 6 の太さの関係、供給される液体の量によっては、スイッチ動作ができないことがわかる。

図 2 7 は、タイプ（D）の液体スイッチの主流路 9 0 5 に、右側から色素液を導入した後の連続写真である（対物レンズ 5 倍）。色素液は、主流路 9 0 5 を自動的に進入した後、疎水性処理部 9 0 8 で停止した（図 2 7（1））。次に、トリガ一流路 9 0 6 に無色液を導入したところ、無色液が疎水性処理部 9 0 8 へ十分に導かれず、スイッチ動作がやや不安定であった（図 2 7（2））。

以上の結果から、疎水性処理部 9 0 8 は、交叉点から近接した場所に設けることが好ましいことがわかる。主流路 9 0 5 およびトリガ一流路 9 0 6 の各中心線の交叉する点を交叉点と定義すると、交差点と疎水性処理部 9 0 8 との距離は、トリガ一流路 9 0 6 の幅の 1.5 倍以下とすることが好ましく、トリガ一流路 9 0 6 の幅以下とすることがより好ましい。こうすることにより、安定したスイッチ動作を実現することができる。上記例では、（B）お

よび（C）では、上記距離が $50\text{ }\mu\text{m}$ 、トリガー流路906の幅が $50\sim60\text{ }\mu\text{m}$ 程度である。（D）では、上記距離が $100\text{ }\mu\text{m}$ 、トリガー流路906の幅が $50\sim60\text{ }\mu\text{m}$ 程度である。

- 5 以上を総合すると、液体スイッチのオン動作が 1 mm 以下の細さの流路でも実現できること、フォトリソグラフィ技術で製造できることから、集積化も可能なこと、安定したオン動作を実現するためには、交叉点と疎水性処理部908との位置、溶液の界面活性を考慮することが好ましい。

請 求 の 範 囲

1. 第一の液体の通る流路と、
前記流路中に設けられた、前記第一の液体を堰き止める堰き止め部と、
5 前記堰き止め部またはその下流側の箇所では前記流路に連通し、前記堰き止め部へ第二の液体を導くトリガー流路と、
を有することを特徴とする液体スイッチ。
2. 請求の範囲 1 に記載の液体スイッチにおいて、
前記堰き止め部は、前記第一の液体を保持する部材を含むことを特徴とする液体スイッチ。
10
3. 請求の範囲 2 に記載の液体スイッチにおいて、
前記堰き止め部における流路単位体積あたりの流路表面積は、流路の他の部分における流路単位体積あたりの流路表面積よりも大きいことを特徴とする液体スイッチ。
- 15 4. 請求の範囲 2 に記載の液体スイッチにおいて、
前記第一の液体を保持する前記部材は、複数の粒子であることを特徴とする液体スイッチ。
5. 請求の範囲 2 に記載の液体スイッチにおいて、
前記第一の液体を保持する前記部材は、多孔質体であることを特徴とする液体スイッチ。
20
6. 請求の範囲 2 に記載の液体スイッチにおいて、
前記第一の液体を保持する前記部材は、離間して配置された複数の突起部を含むことを特徴とする液体スイッチ。
7. 請求の範囲 1 に記載の液体スイッチにおいて、
25 前記堰き止め部は、前記第一の液体に対し疎液性を示す領域を含むことを特徴とする液体スイッチ。
8. 請求の範囲 7 に記載の液体スイッチにおいて、
前記流路における前記流路と前記トリガー流路の交差する箇所よりも下

流側に、前記第一の液体に対し疎液性を示す領域をさらに含むことを特徴とする液体スイッチ。

9. 請求の範囲 1 乃至 8 いずれかに記載の液体スイッチにおいて、

前記トリガー流路に、弁構造を備え、所定量の第二の液体が導入されると
5 前記弁構造が作動し、前記トリガー流路が閉止するように構成されたことを特徴とする液体スイッチ。

10. 液体の通る流路と、前記流路中に設けられた、前記液体を堰き止める堰き止め部とを有し、前記堰き止め部は、前記液体を保持する部材を含むことを特徴とする液体スイッチ。

10 11. 請求の範囲 10 に記載の液体スイッチにおいて、

前記堰き止め部における流路単位体積あたりの流路表面積は、流路の他の部分における流路単位体積あたりの流路表面積よりも大きいことを特徴とする液体スイッチ。

12. 請求の範囲 10 または 11 に記載の液体スイッチにおいて、

15 前記第一の液体を保持する前記部材は、複数の粒子であることを特徴とする液体スイッチ。

13. 請求の範囲 10 または 11 に記載の液体スイッチにおいて、

前記第一の液体を保持する前記部材は、多孔質体であることを特徴とする液体スイッチ。

20 14. 請求の範囲 10 または 11 に記載の液体スイッチにおいて、

前記第一の液体を保持する前記部材は、離間して配置された複数の突起部を含むことを特徴とする液体スイッチ。

15. 液体の通る流路と、前記流路中に設けられた、前記液体を堰き止める堰き止め部とを有し、前記堰き止め部は、前記液体に対して疎液性の表面を含むことを特徴とする液体スイッチ。
25

16. 請求の範囲 15 に記載の液体スイッチにおいて、

前記流路中に、前記堰き止め部から前記堰き止め部以外の場所まで移動可能に配置された移動部材をさらに有し、前記移動部材は、前記液体に対し親

液性を示す表面を有し、前記流路外部から前記移動部材の位置を調整できるように構成されていることを特徴とする液体スイッチ。

17. 請求の範囲16に記載の液体スイッチにおいて、外部から前記移動部材の位置を調整する位置調整手段をさらに備え、前記移動部材および前記位置調整手段のうち、一方が磁石であり他方が磁性体であることを特徴とする液体スイッチ。

18. 第一の液体の通る流路と、前記流路に連通する副流路と、前記副流路に連通する室と、前記室に連通し、前記室に第二の液体を導入するトリガー流路と、を備え、前記室の内部に前記第一の液体に対して疎液性を示す疎液性物質が貯蔵されており、前記トリガー流路から前記室へ第二の液体が導入されたとき、前記室から前記流路へ前記疎液性物質が導入されるように構成されたことを特徴とする液体スイッチ。

19. 請求の範囲18に記載の液体スイッチにおいて、前記室は；前記副流路に連通する第一の小室と、前記疎液性物質を貯蔵する第二の小室と、前記第一および第二の小室の間に介在しこれらの小室を隔てる分離部と、を備え、前記トリガー流路が前記分離部に連通し、前記トリガー流路から第二の液体が導入されたとき、前記第一の小室から前記第二の小室へ前記疎液性物質が移動するように構成されたことを特徴とする液体スイッチ。

20. 基板と、該基板上に形成された試料の通る試料流路と、該試料流路中に設けられた試料分離部と、を備え、前記試料流路中に請求の範囲1乃至19いずれかに記載の液体スイッチが配設されており、前記試料流路から前記試料分離部への前記試料の供給が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップ。

21. 基板と、該基板上に形成された液体の通る液体流路と、該液体流路中に設けられた反応部と、を備え、前記液体流路中に請求の範囲1乃至19いずれかに記載の液体スイッチが配設されており、前記液体流路から前記反応部への液体の供給が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップ。

22. 請求の範囲21に記載のマイクロチップにおいて、前記反応部に連通し試薬の導入されるリザーバをさらに備え、前記リザーバから前記反応部に至る液体流路に前記液体スイッチが配設されており、前記リザーバから前記反応部への前記試薬の導入が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップ。

23. 請求の範囲22に記載のマイクロチップにおいて、前記試薬が酵素消化液であることを特徴とするマイクロチップ。

24. 請求の範囲23に記載のマイクロチップにおいて、前記酵素消化液がトリプシン消化液であることを特徴とするマイクロチップ。

25. 基板と、該基板上に形成された液体の通る主流路と、前記液体が前記主流路の所定箇所を通過する時期を制御するクロック流路と、前記主流路とクロック流路とに連通する制御流路と、を備え、前記制御流路に請求の範囲1乃至19いずれかに記載の液体スイッチが配設されており、前記主流路における前記液体の進行が前記液体スイッチにより制御されることを特徴とするマイクロチップ。

26. 生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、
20 を備え、前記分離手段は、請求の範囲20に記載のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システム。

27. 生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を
25 質量分析する質量分析手段と、

を備え、前記前処理手段は、請求の範囲21乃至24いずれかに記載のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システム。

28. 生体試料を分子サイズまたは性状に応じて分離する分離手段と、前

- 記分離手段により分離された試料に対し、酵素消化処理を含む前処理を行う前処理手段と、前処理された試料を乾燥させる乾燥手段と、乾燥後の試料を質量分析する質量分析手段と、を備え、前記分離手段、前記前処理手段または前記乾燥手段が、請求の範囲 25 に記載のマイクロチップを含むことを特徴とする質量分析システム。
- 5

Fig.1

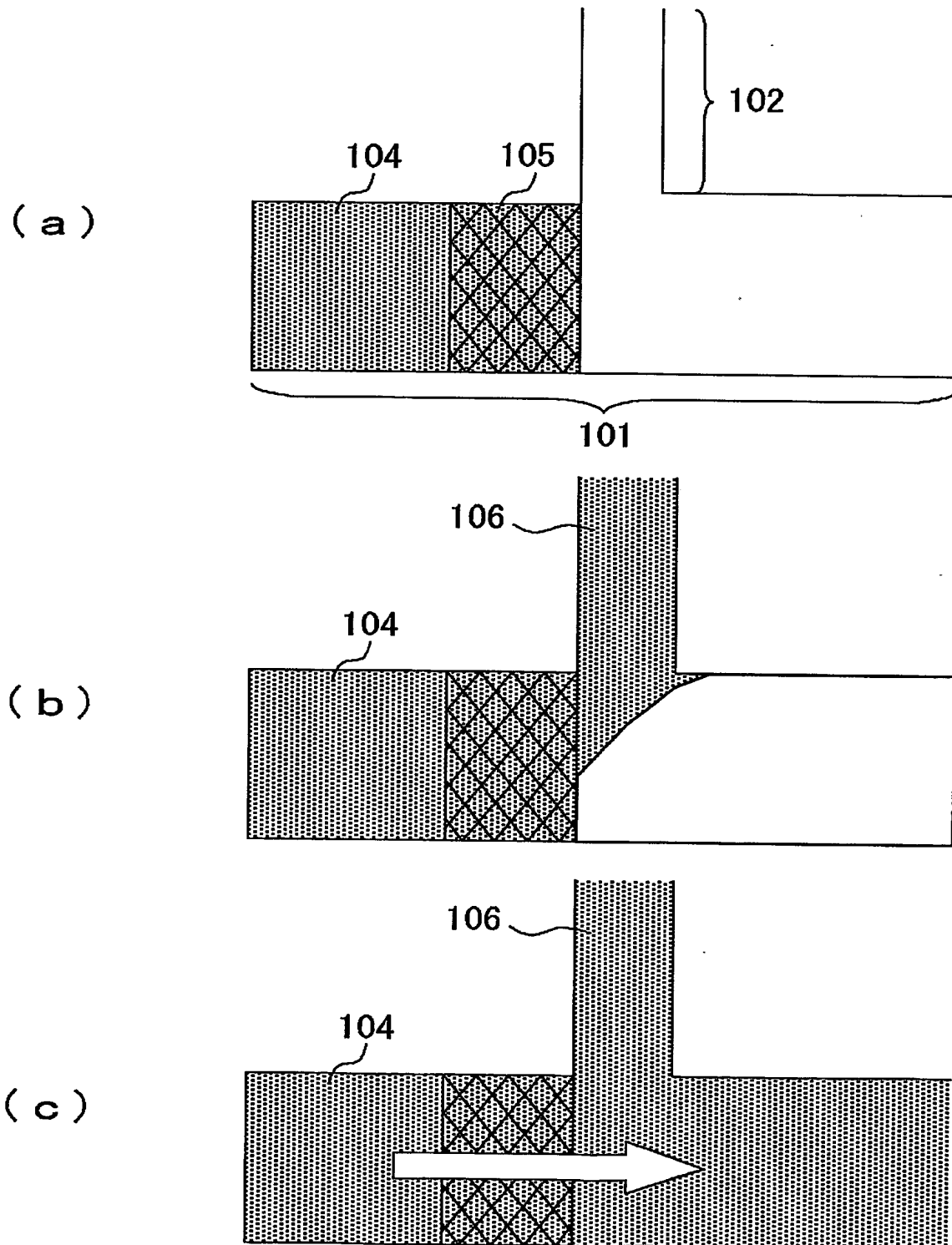


Fig.2

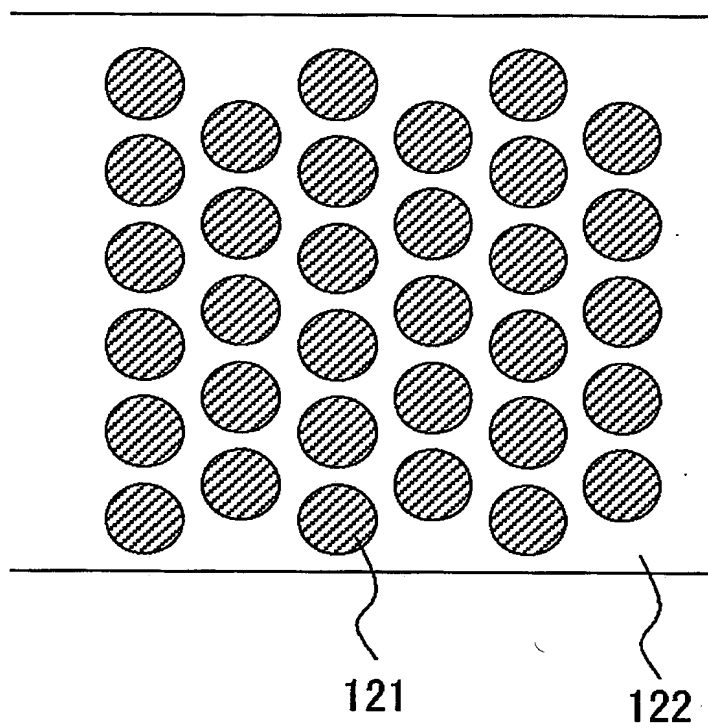
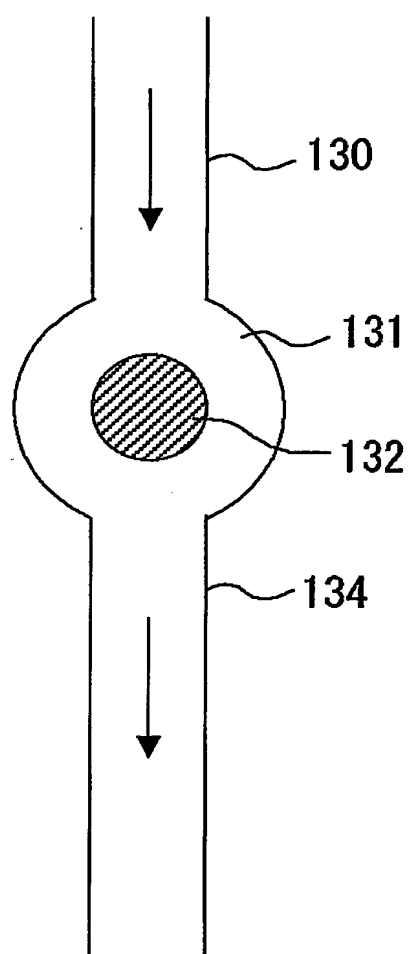
105

Fig.3

(a)



(b)

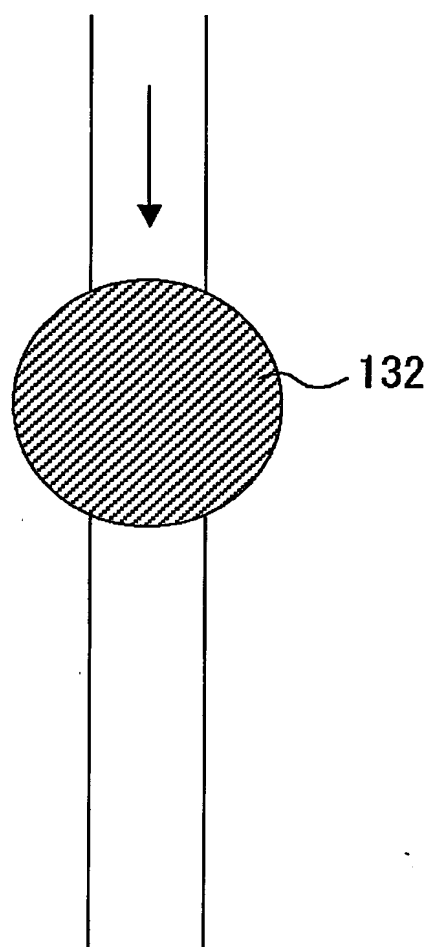


Fig.4

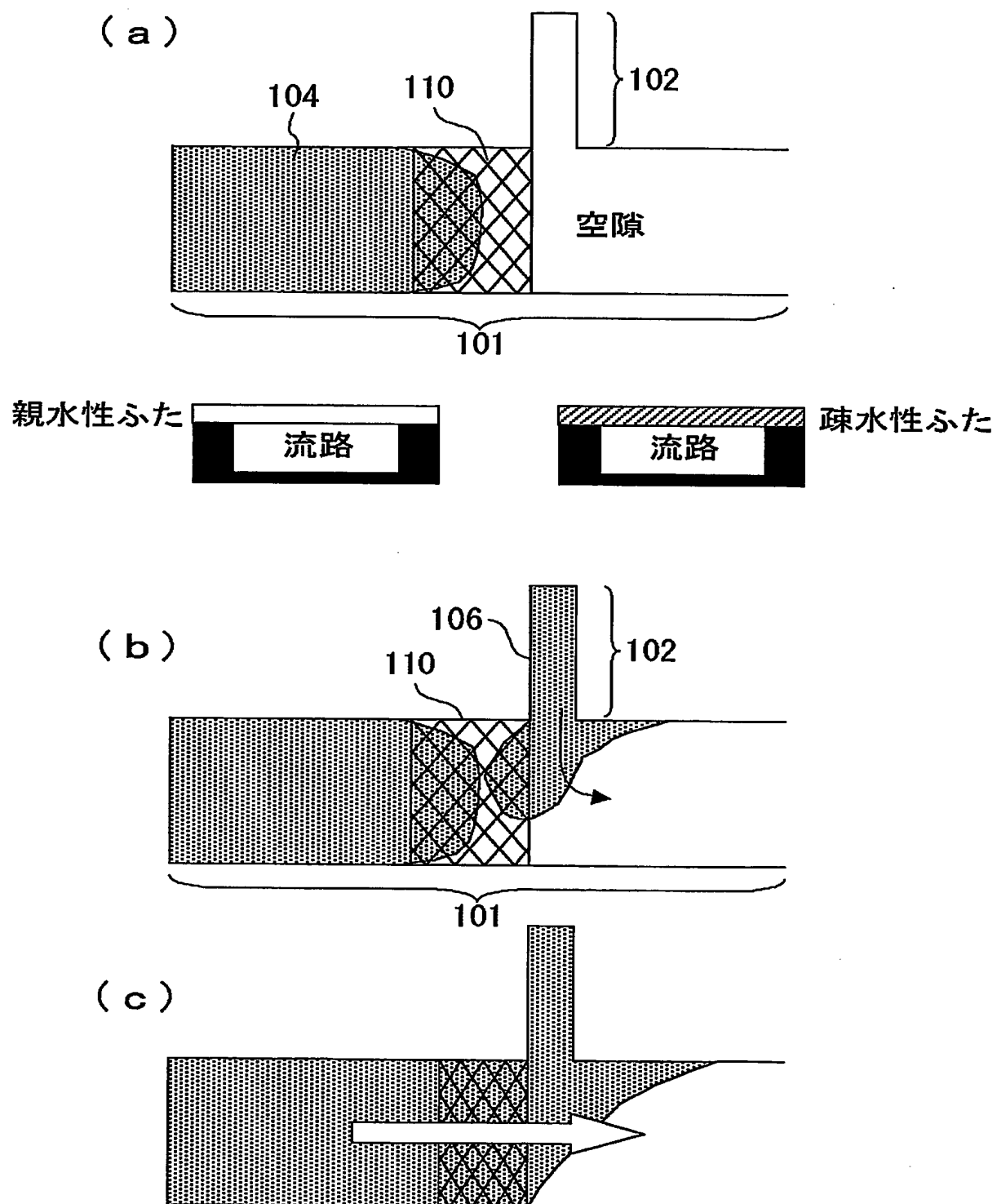


Fig.5

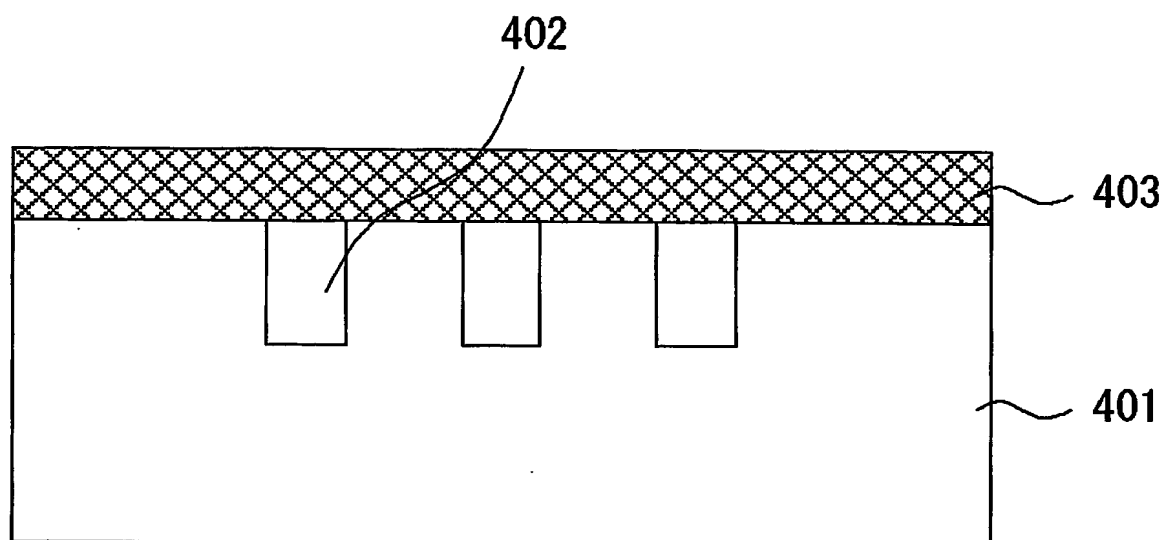


Fig.6

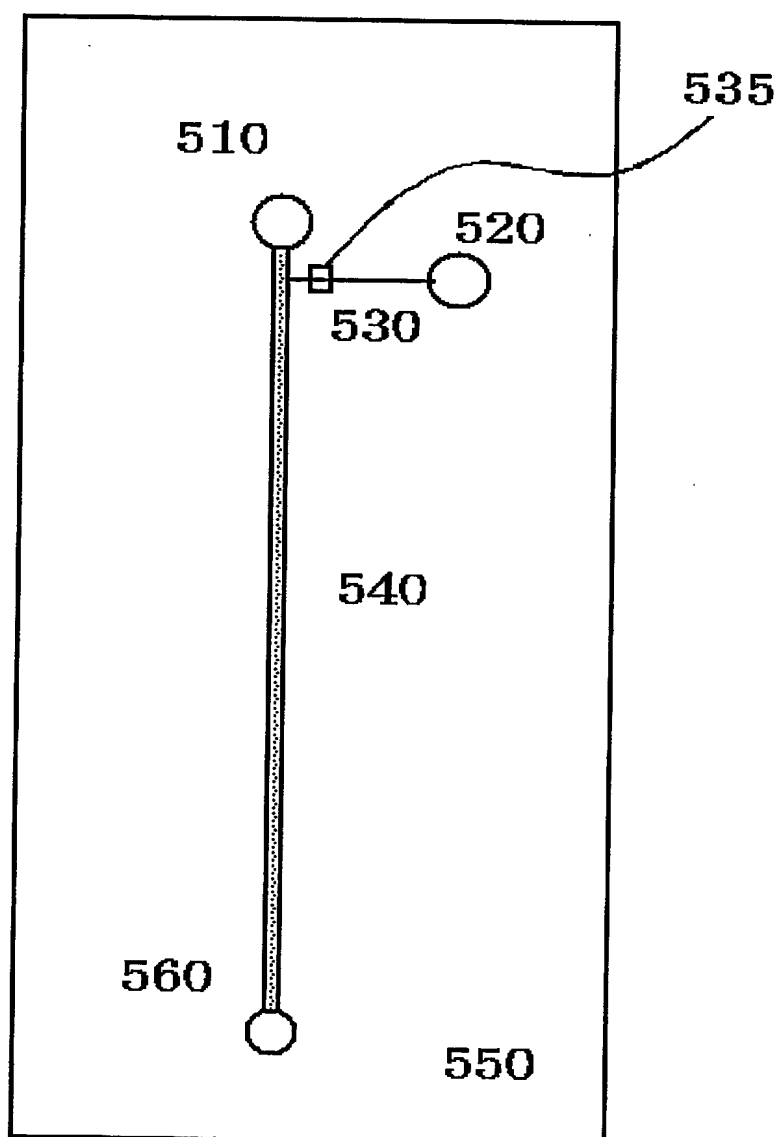


Fig.7

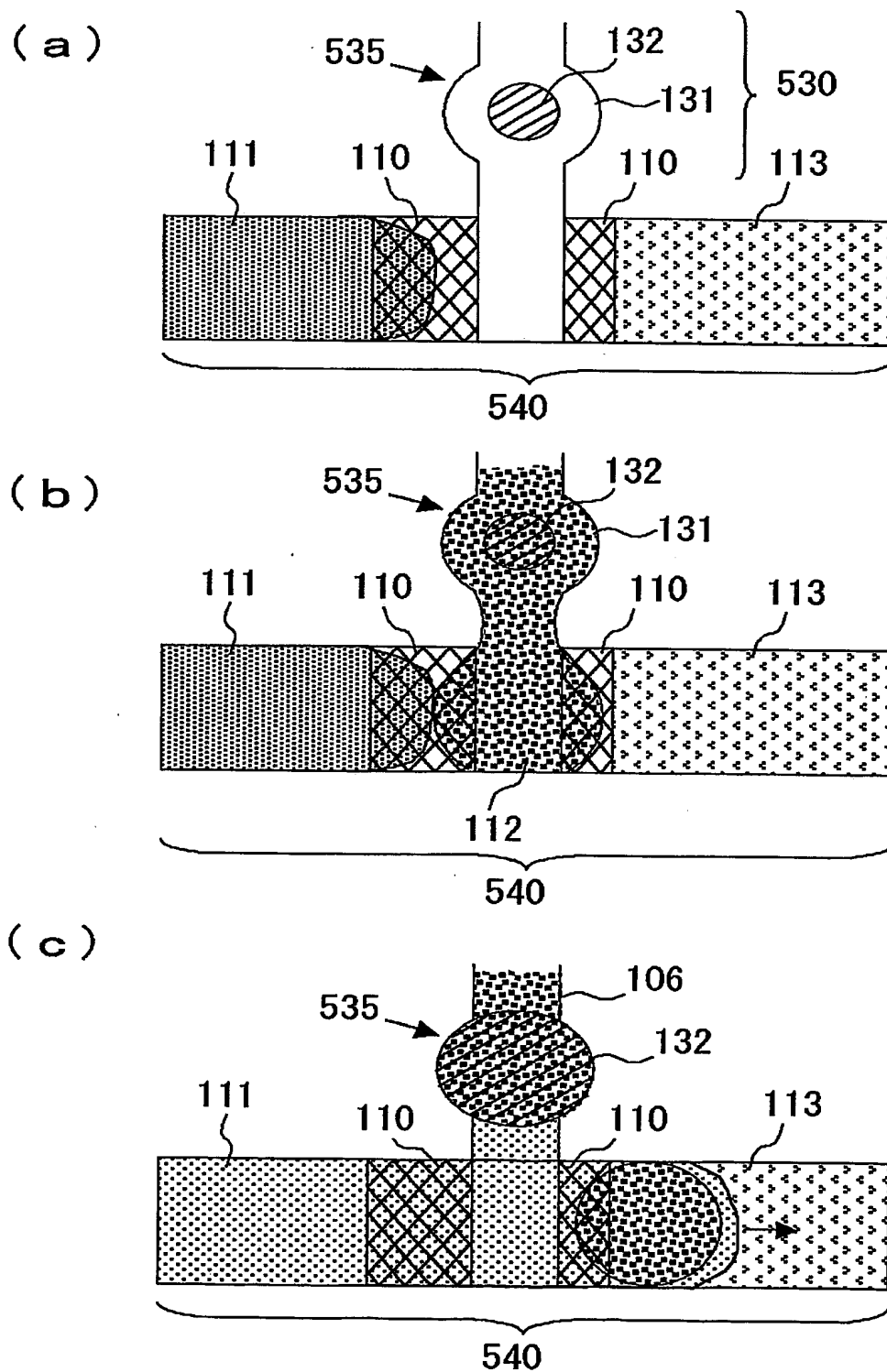




Fig.8

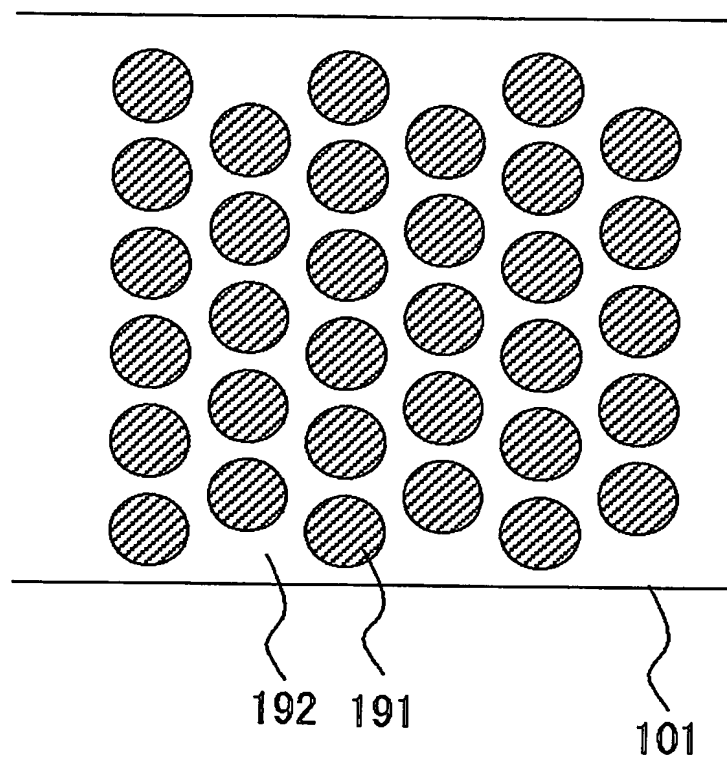


Fig.9

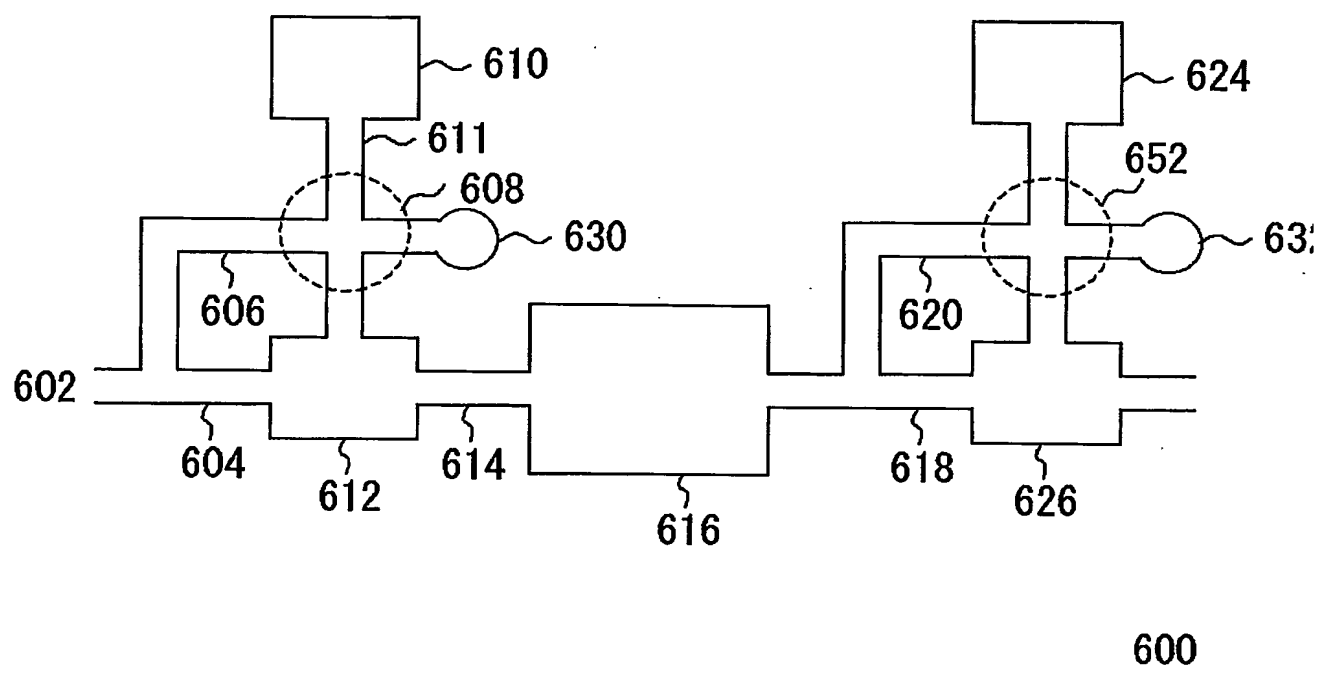


Fig.10

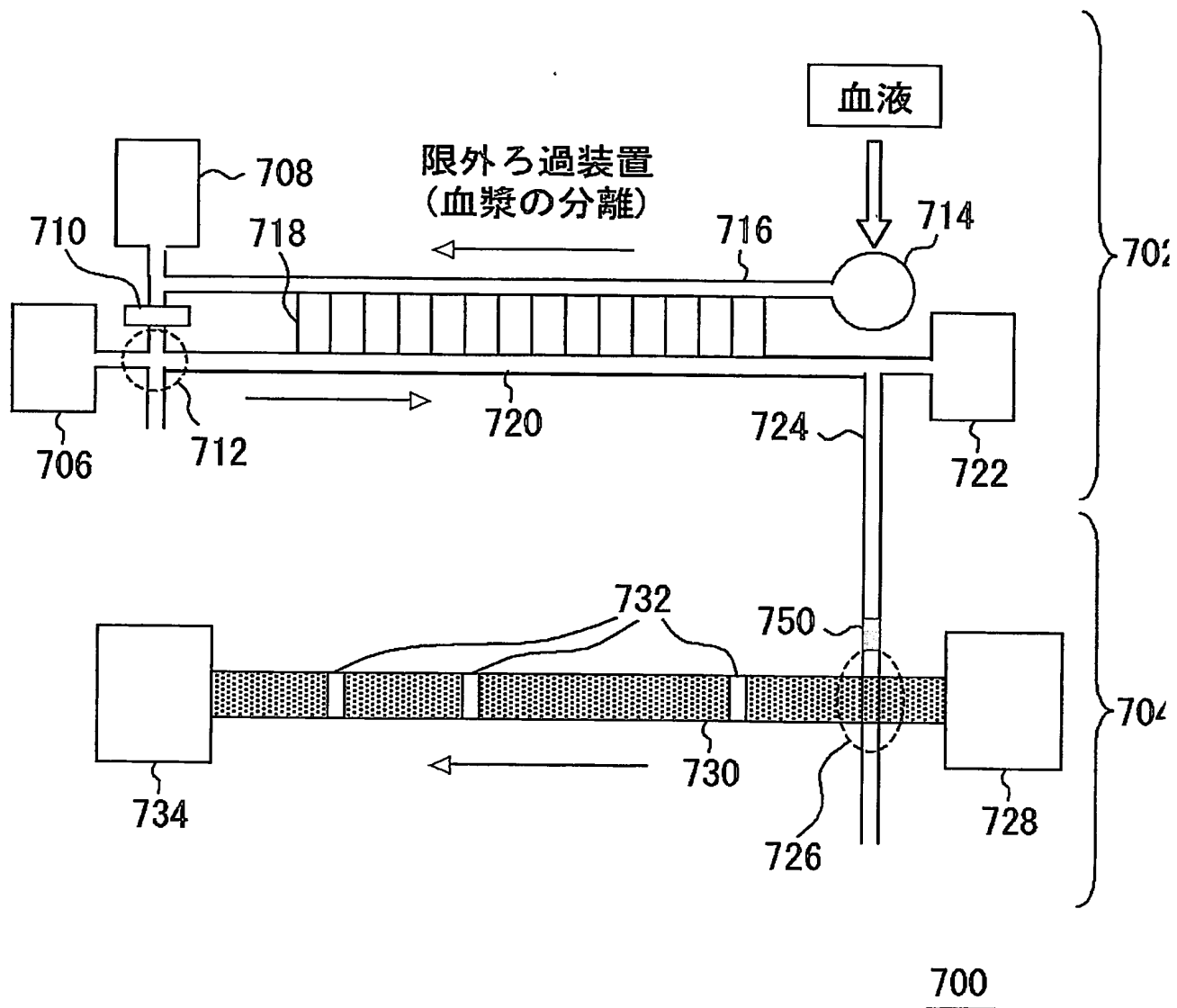


Fig.11

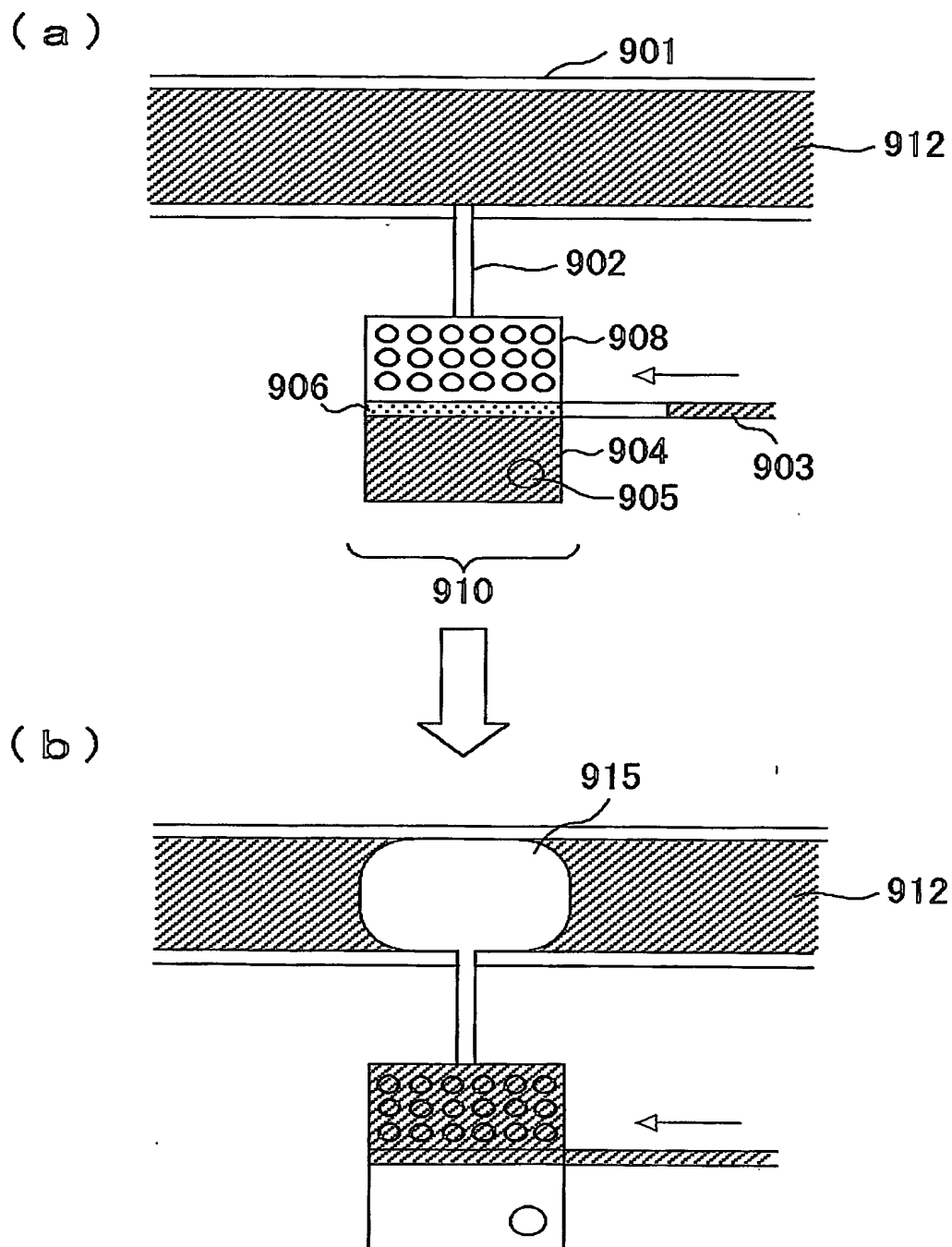
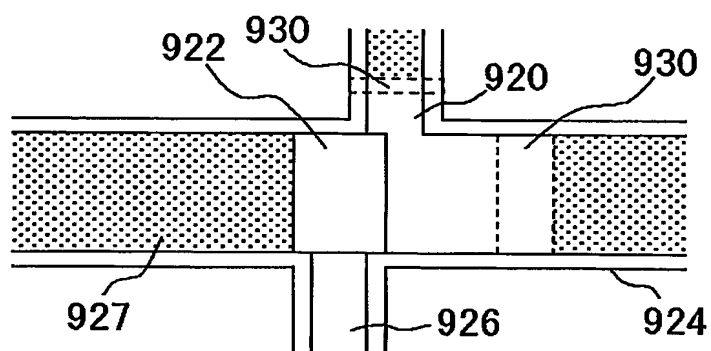
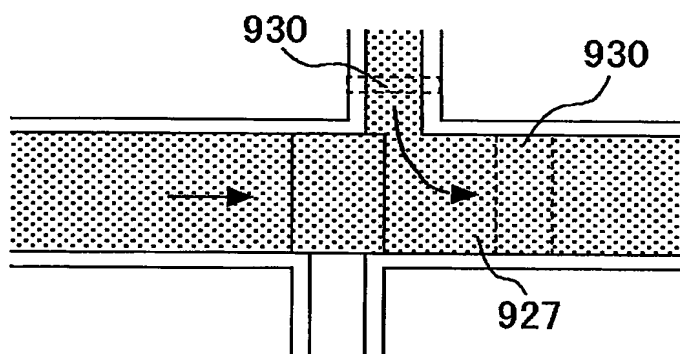


Fig.12

(a)



(b)



(c)

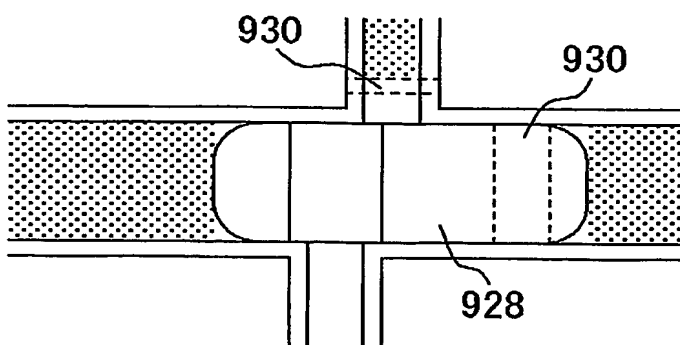


Fig.13

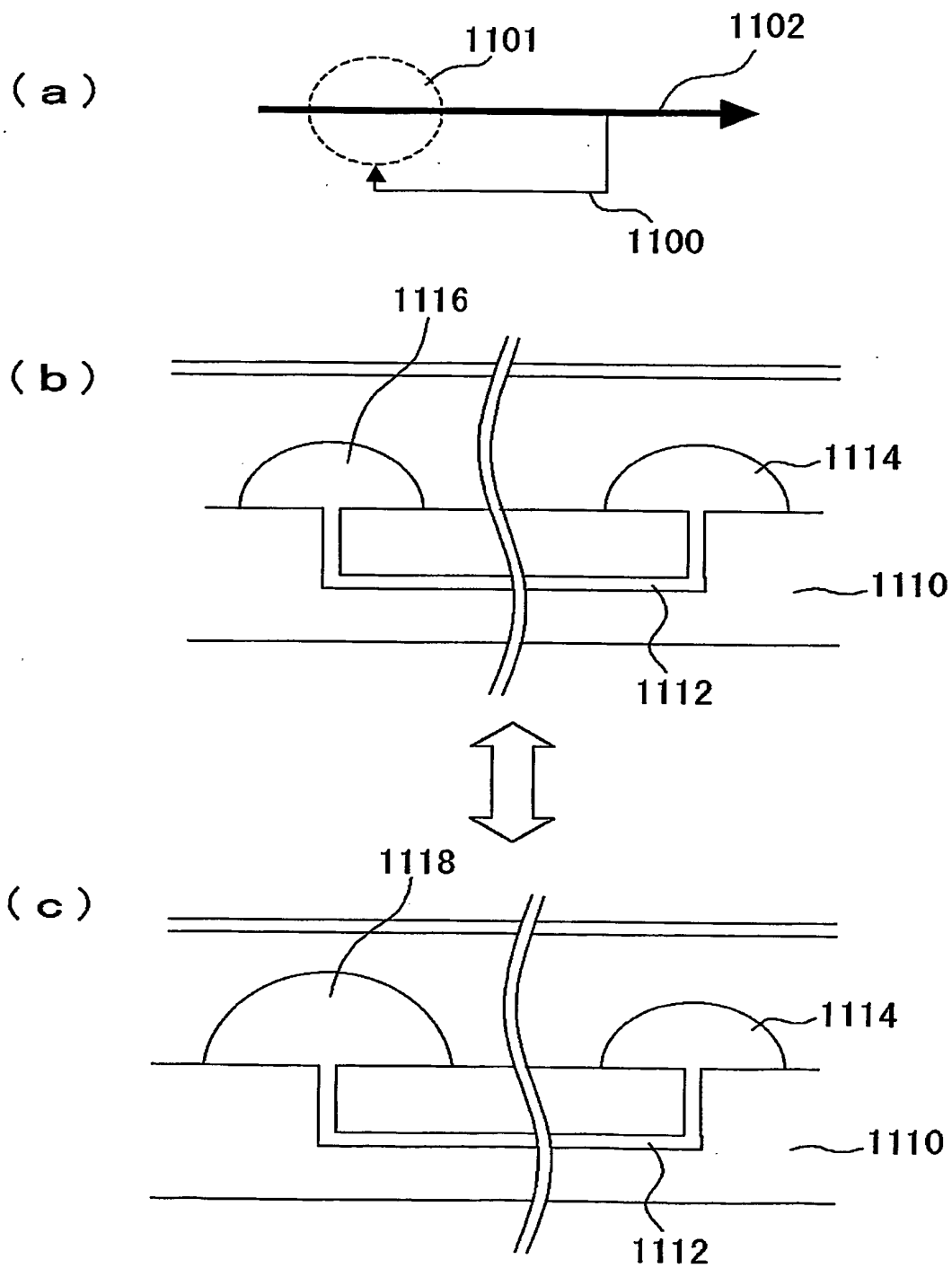


Fig.14

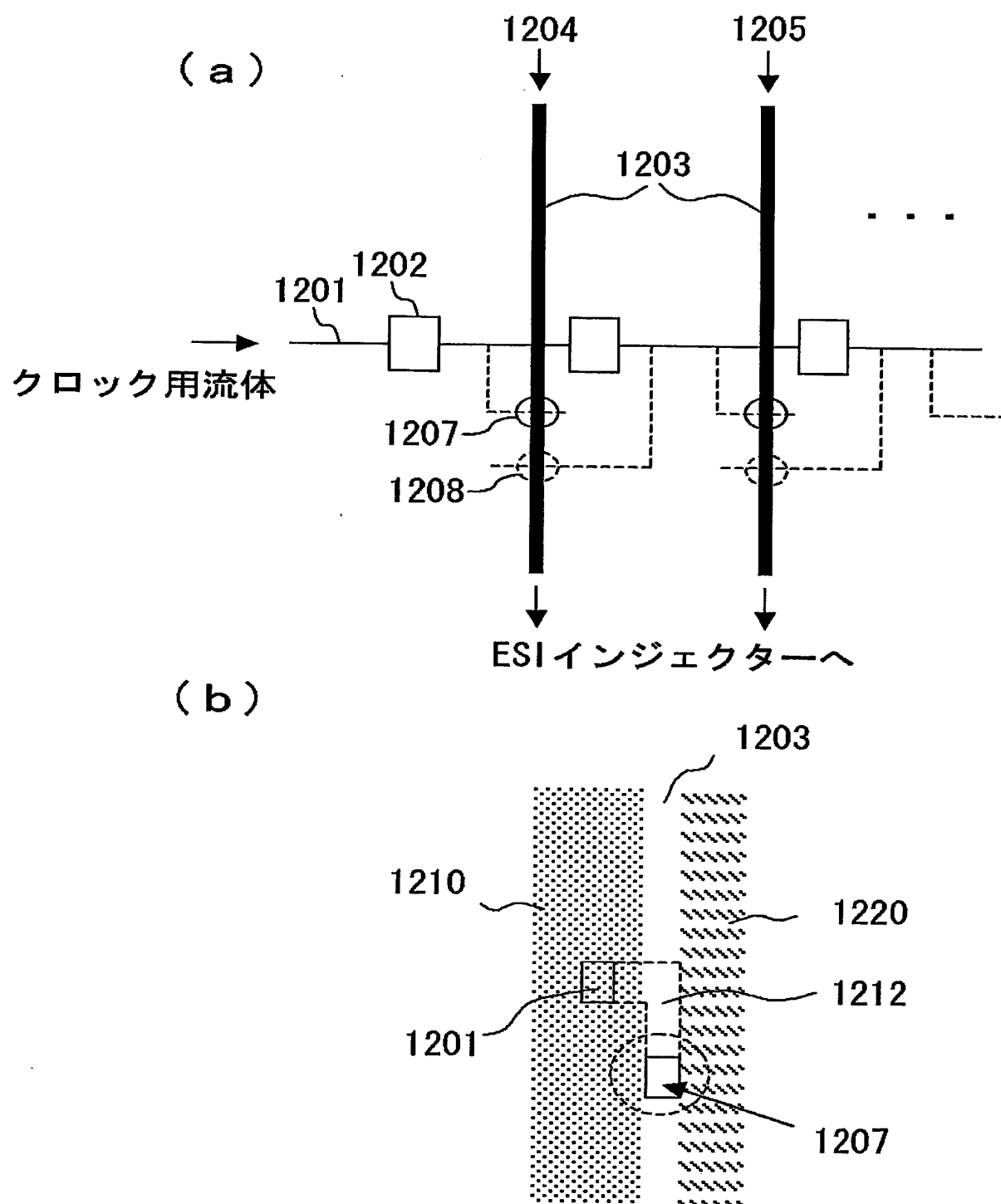
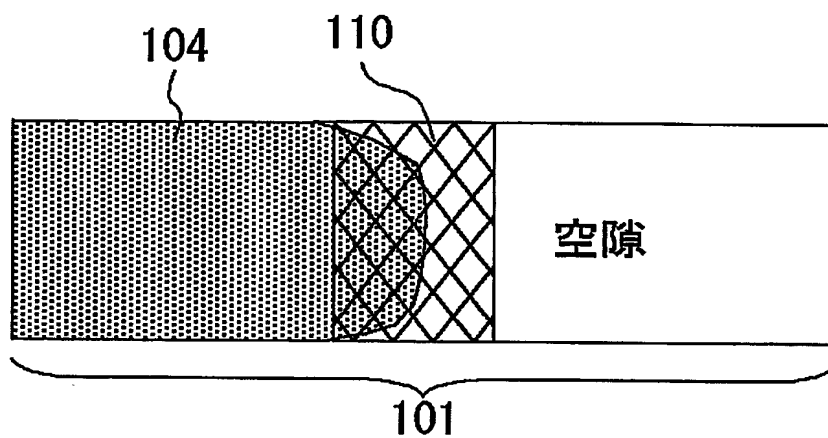


Fig.15

(a)



(b)

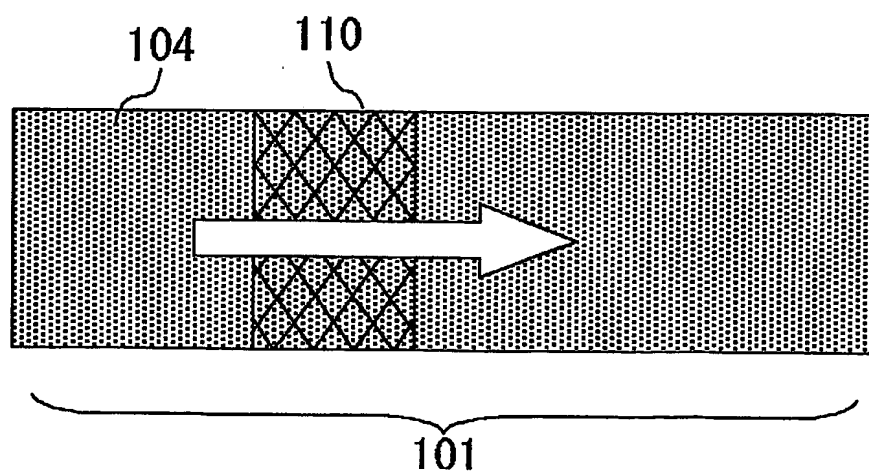


Fig.16

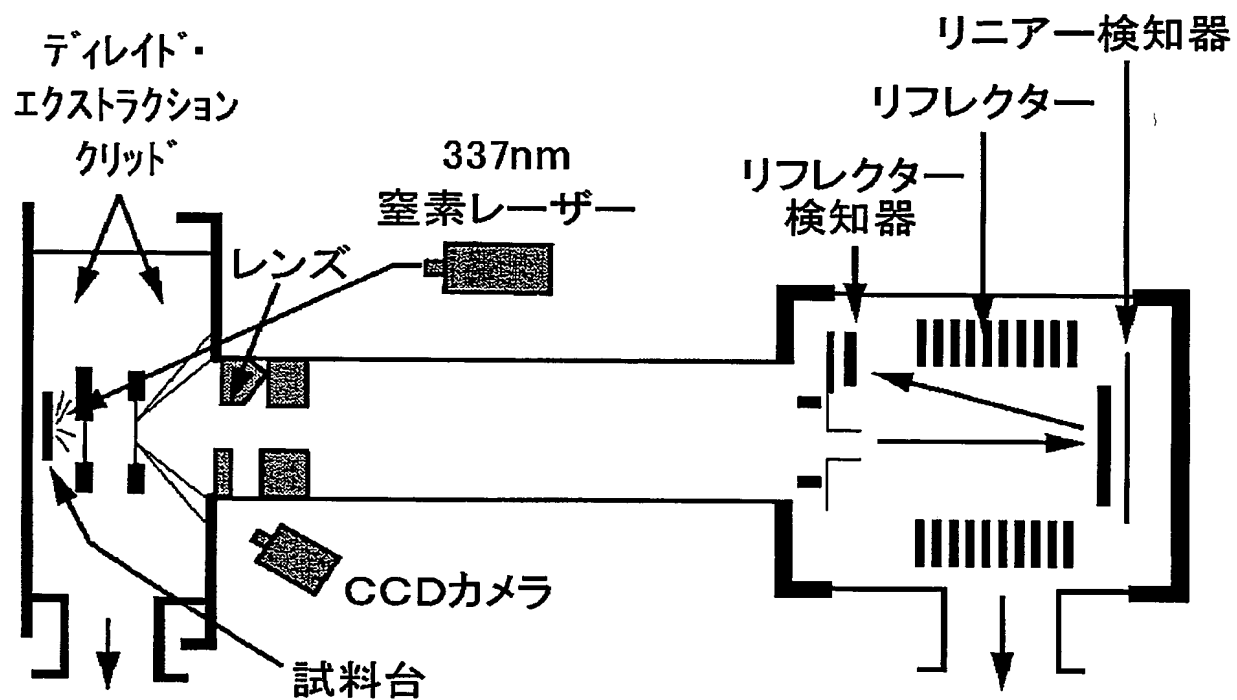


Fig.17

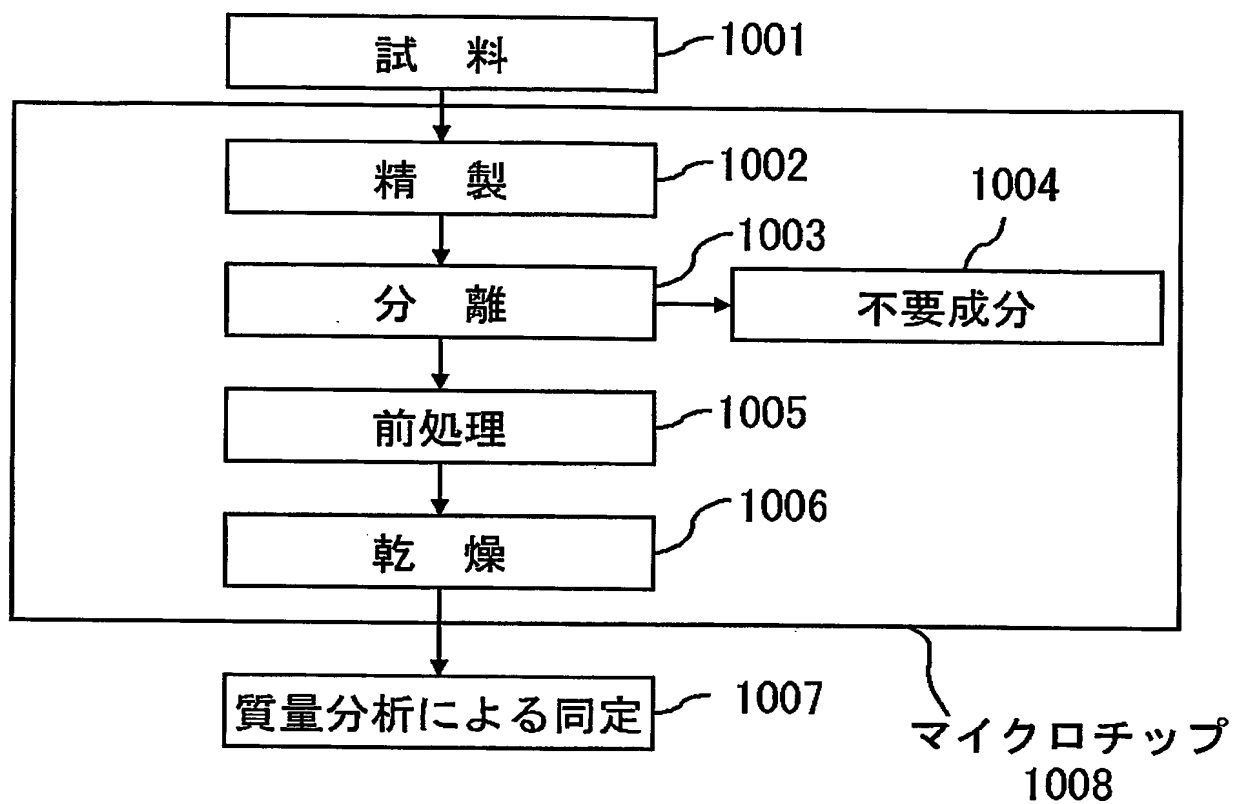


Fig.18

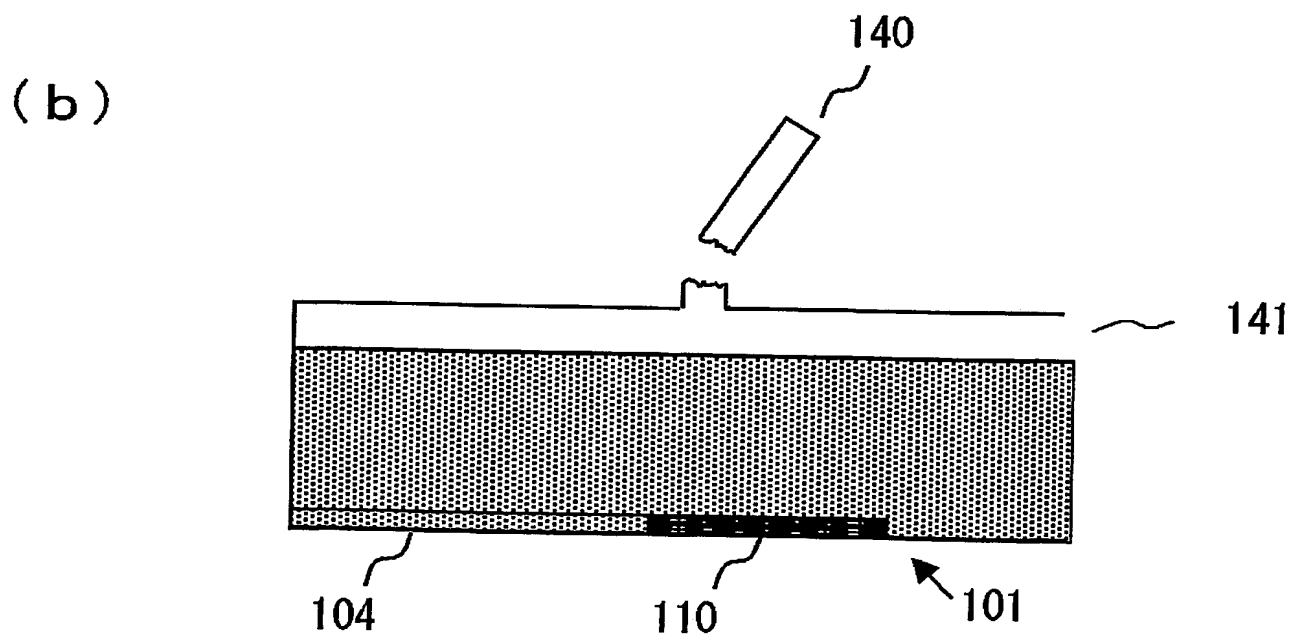
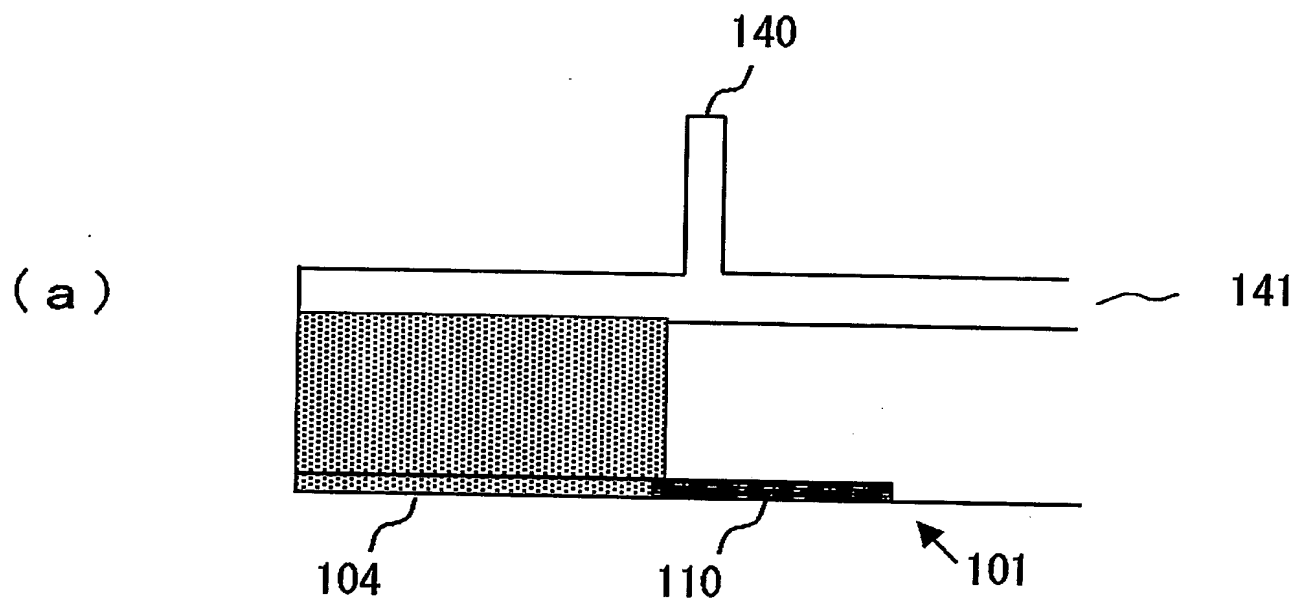


Fig.19

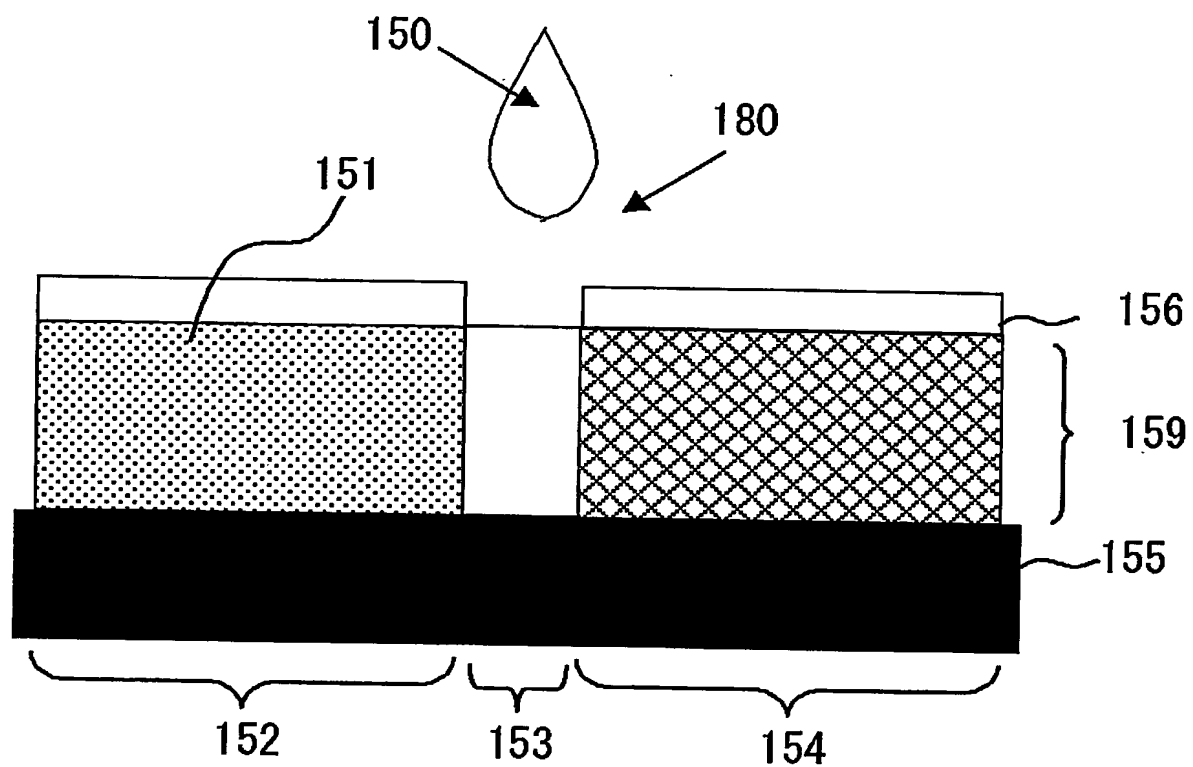


Fig.20

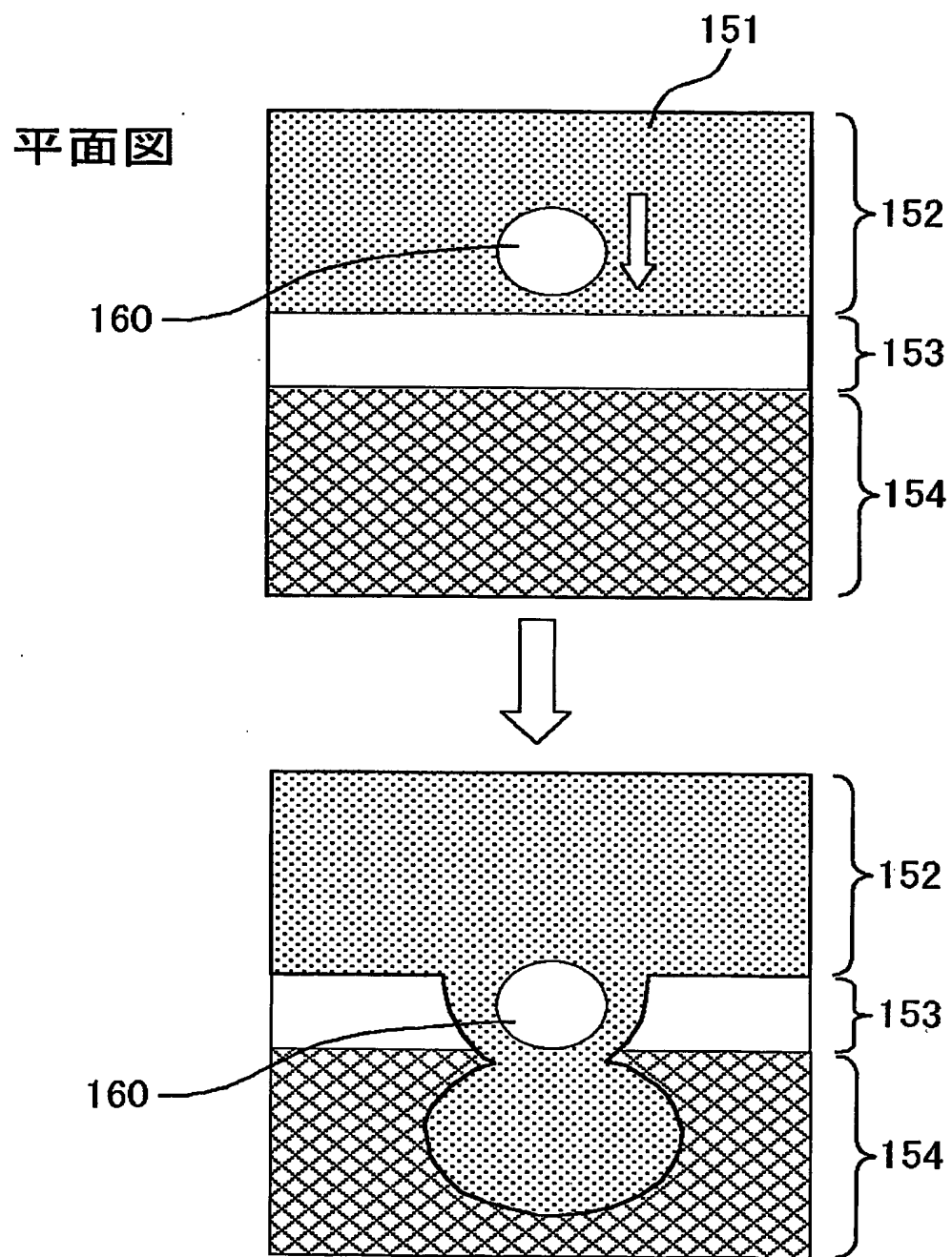
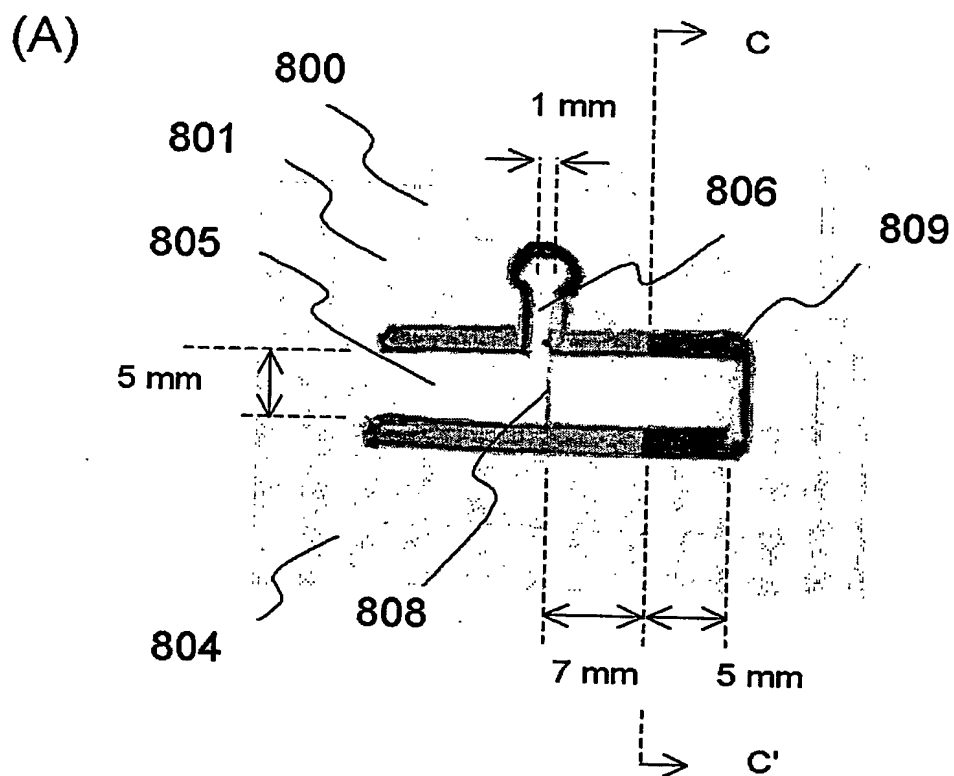


Fig.21



(B) C-C' 断面図

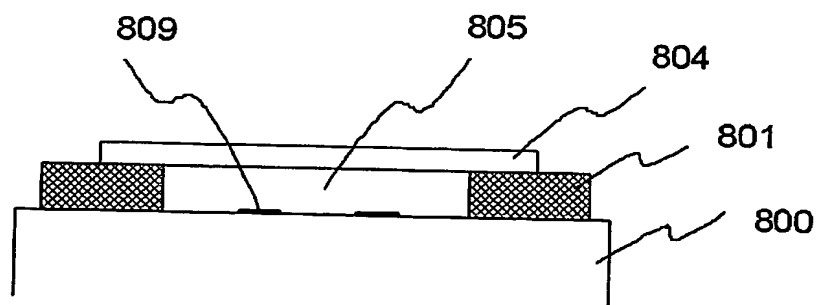


Fig.22

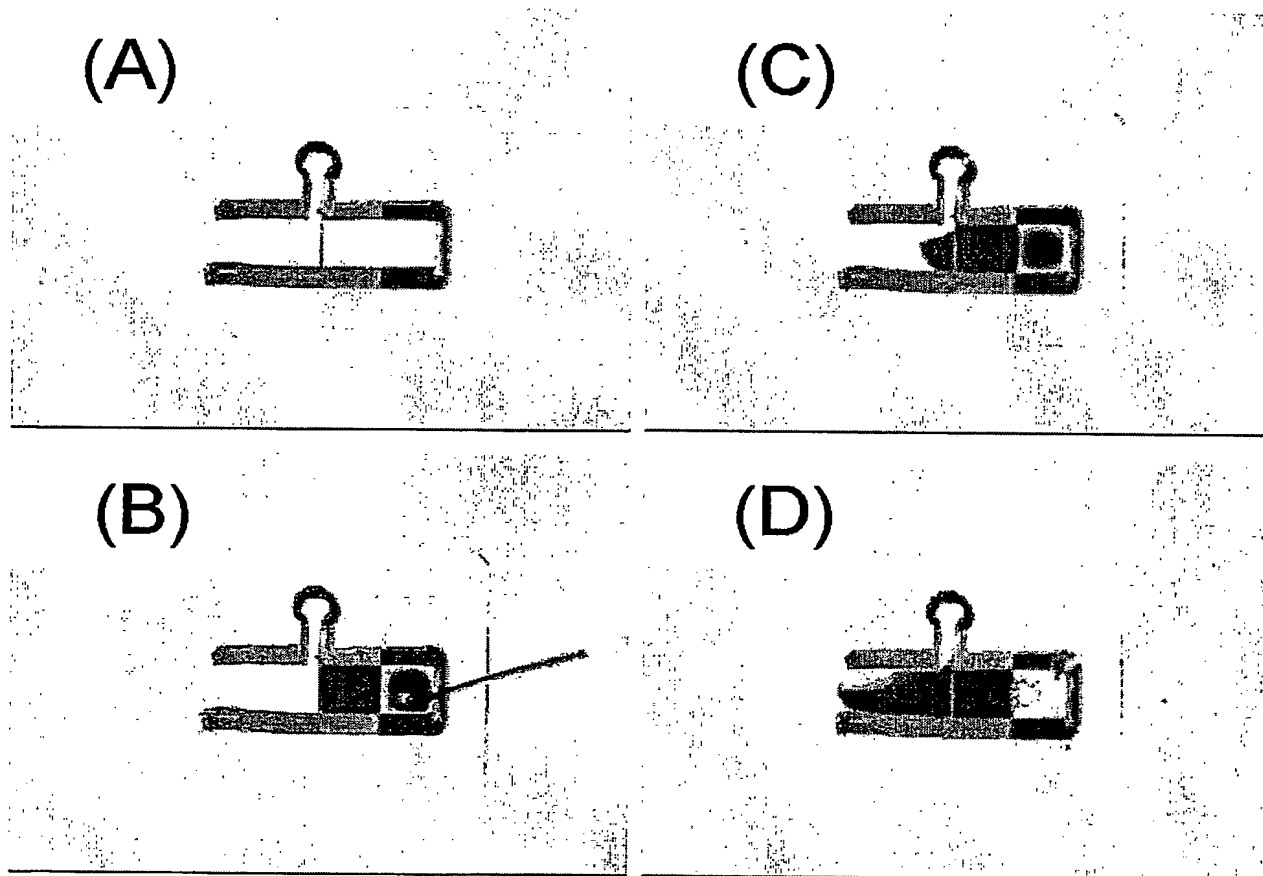


Fig.23

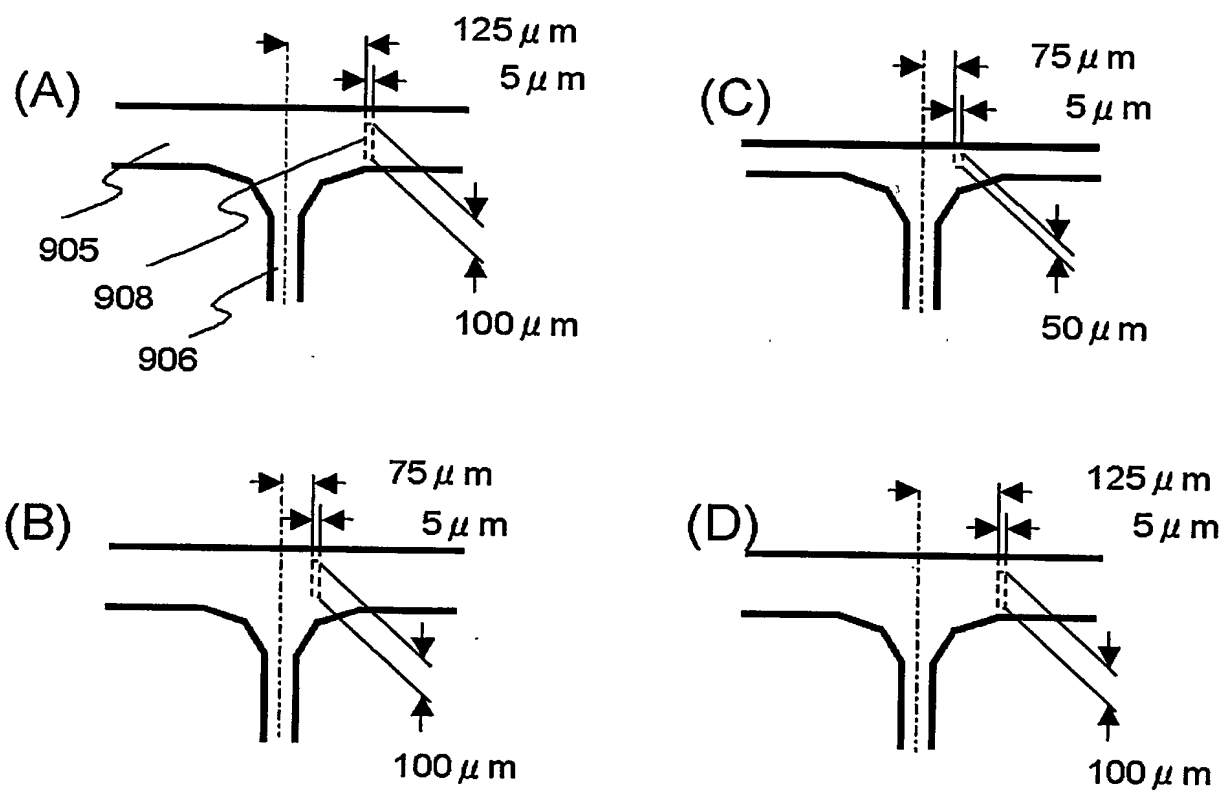


Fig.24

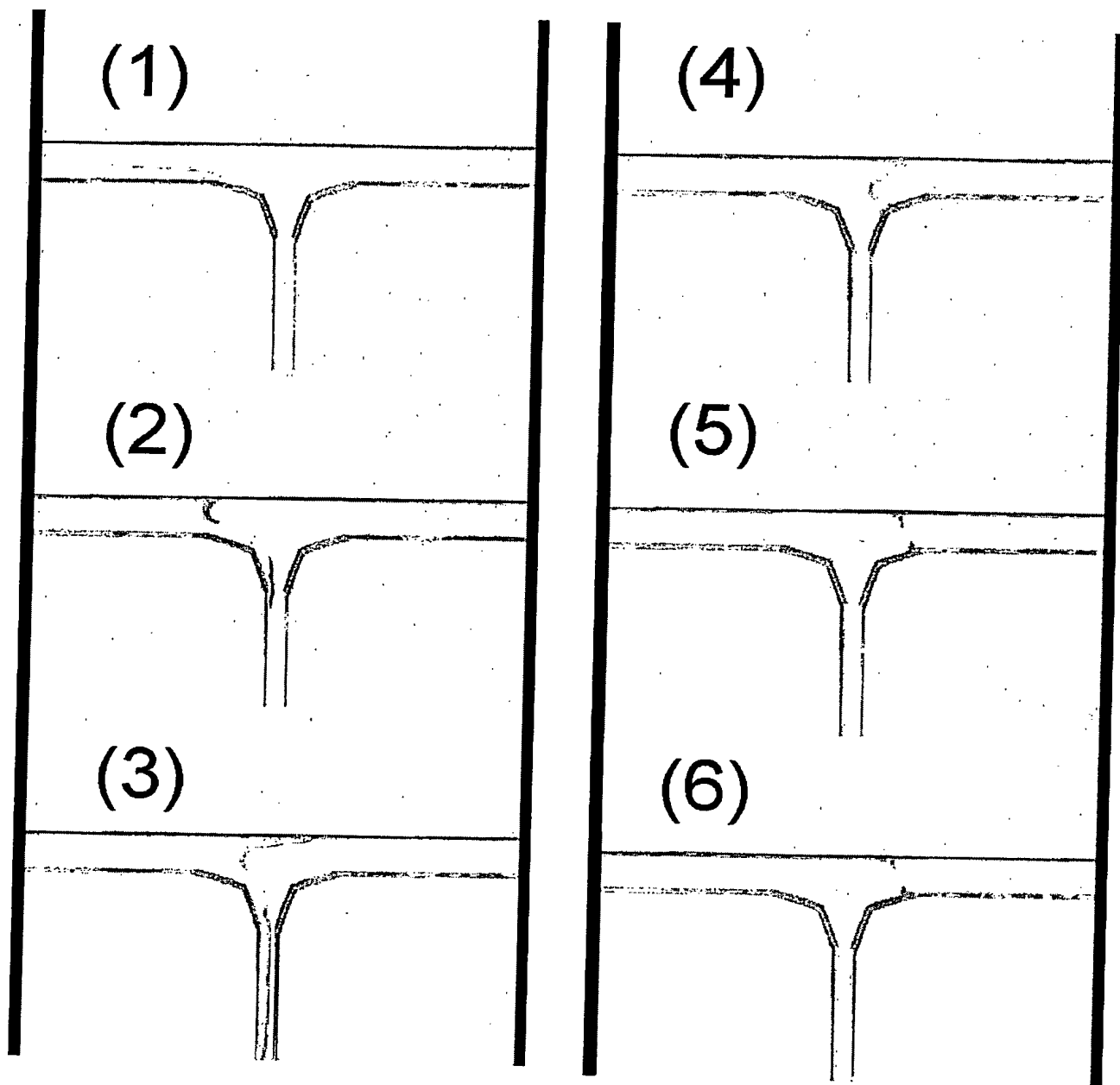


Fig.25

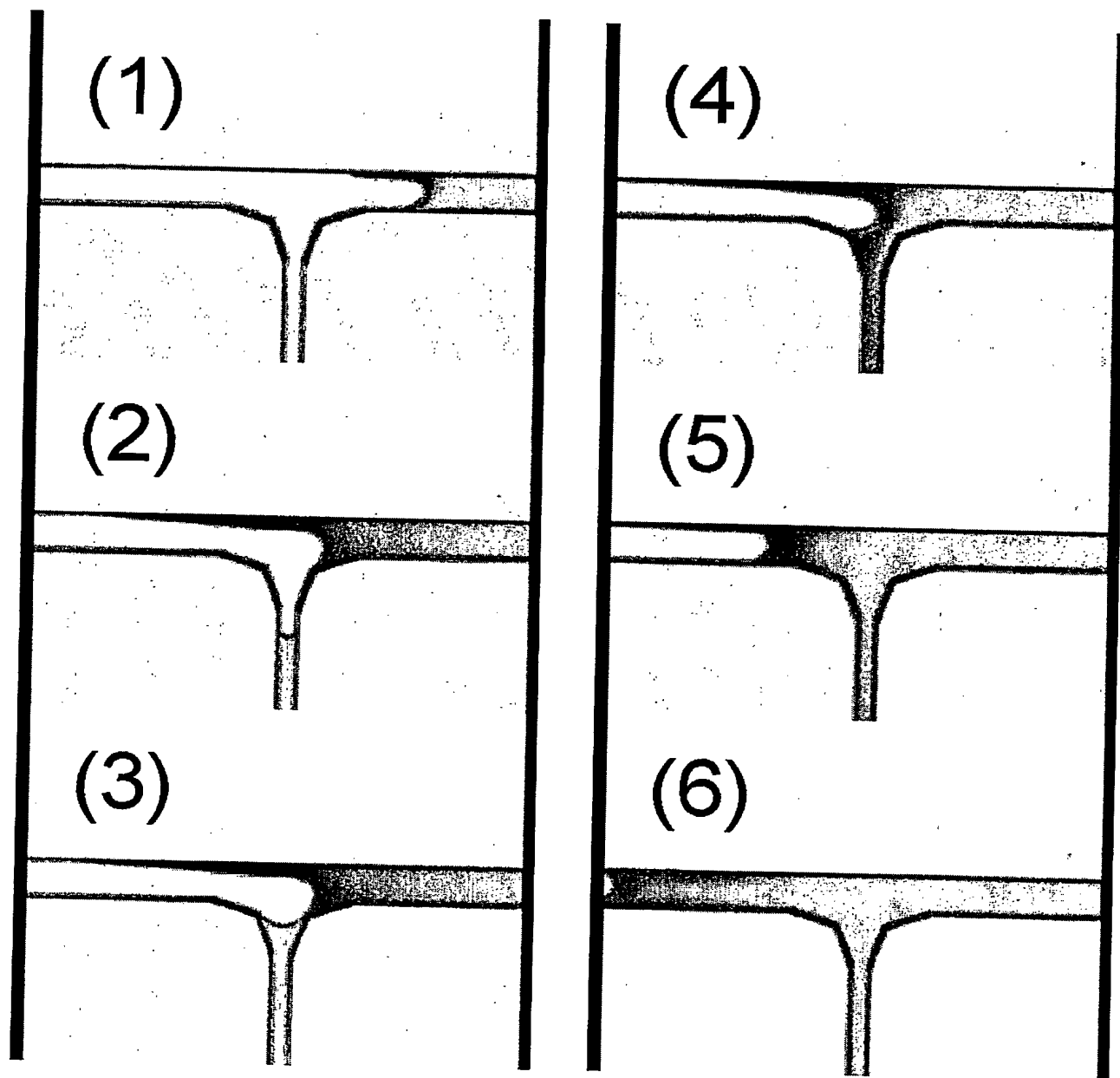


Fig.26

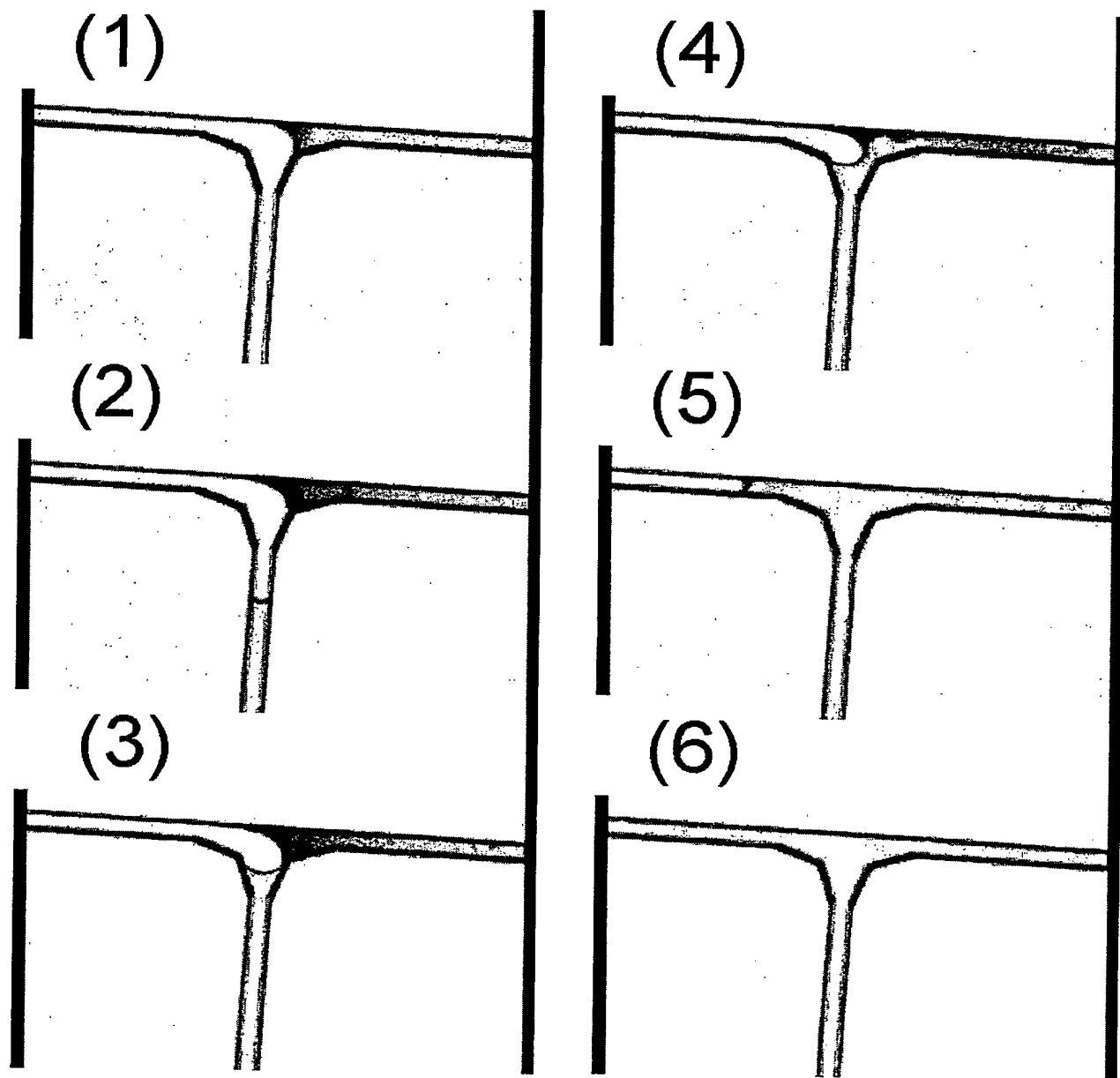
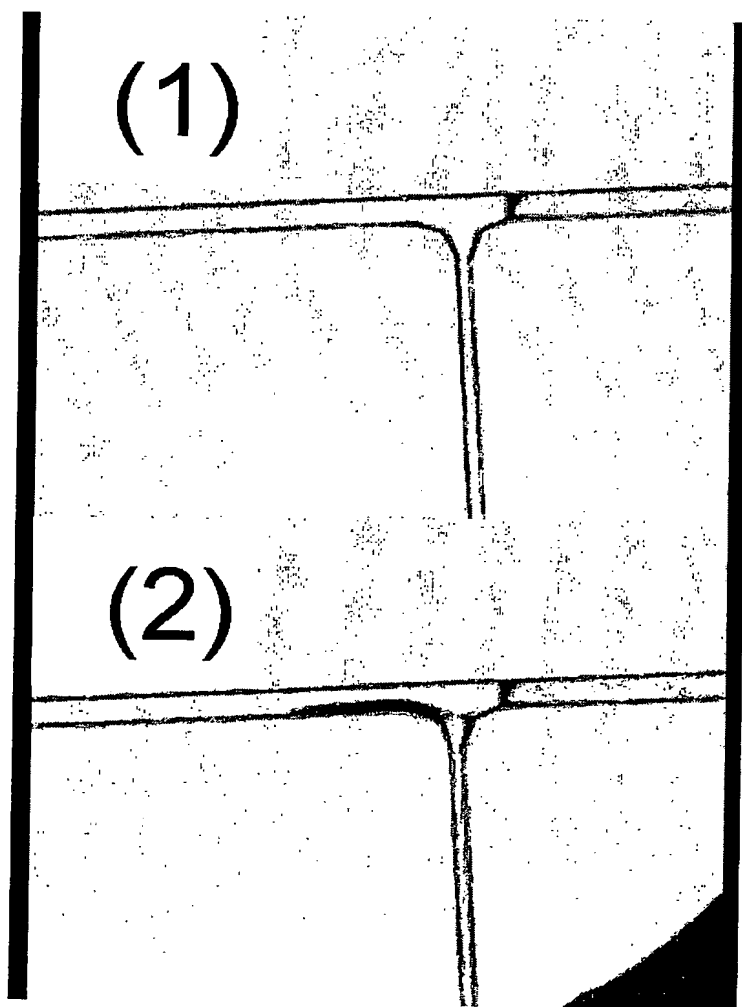


Fig.27



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15416

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ G01N1/00, 27/447, 27/62, 30/60, 30/72, 33/48, 35/08,
37/00, B01D57/00, 57/02, B81C1/00, H01J49/26

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ G01N1/00-1/44, 27/26-27/49, 27/62-27/68, 30/00-30/96,
33/48-33/49, 35/08, 37/00, B01D57/00, 57/02,
B81C1/00-B82B3/00, H01J40/00-49/48

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JOIS (JICST FILE)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-257838 A (Yuzuru TAKAMURA), 11 September, 2002 (11.09.02), Full text; Figs. 1 to 4 (Family: none)	10-14, 20-28
Y	JP 2001-518614 A (The Regents of the University of Michigan), 16 October, 2001 (16.10.01), Par. Nos. [0065] to [0072]; Figs. 3, 4 & WO 99/17093 A1 & EP 1007873 A & US 6057149 A1	15, 18, 20-28
Y	JP 2001-503854 A (Gamera Bioscience Corp.), 21 March, 2001 (21.03.01), Full text; Figs. 1 to 14 & WO 98/07019 A1 & EP 865606 A & US 6143248 A1	10, 15, 20-28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing
date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means

"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 March, 2004 (16.03.04)

Date of mailing of the international search report
30 March, 2004 (30.03.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15416

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-132712 A (Kyoto Daiichi Kagaku Co., Ltd.), 22 May, 1998 (22.05.98), Par. Nos. [0111] to [0182]; Figs. 9 to 21 & EP 803288 A & US 6001307 A1	10
A	WO 01/002737 A1 (Gyros AB.), 11 January, 2001 (11.01.01), Full text; Figs. 1 to 5 & EP 1194696 A & SE 9902474 A	9
A	JP 8-510597 A (Mayo Foundation for Medical Education and Research), 05 November, 1996 (05.11.96), Full text; Figs. 1 to 19 & WO 64/17538 A1 & EP 680689 A & US 5643247 A1	9
A	JP 2001-515216 A (CEPHEID), 18 September, 2001 (18.09.01), Par. Nos. [0054] to [0055], [0085] to [0090]; Figs. 1 to 22 & WO 99/009042 A1 & AU 8906698 A & CA 2301309 A & EP 1003759 A & US 2001-12612 A1	9
A	JP 2002-236108 A (Japan Science and Technology Corp.), 23 August, 2002 (23.08.02), Par. No. [0016]; Figs. 1 to 7 (Family: none)	1-28
A	JP 2001-264297 A (Hitachi, Ltd.), 26 September, 2001 (26.09.01), Claim 5; Par. Nos. [0018], [0019]; Fig. 5 (Family: none)	1-28
A	JP 2002-524755 A (Advion Biosciences Inc.), 06 August, 2002 (06.08.02), Par. No. [0136]; Figs. 25 to 49 & WO 00/015321 A1 & CA 2343055 A & AU 5800499 A & EP 1113850 A & US 123153 A1	1-28
A	JP 2002-207031 A (Shimadzu Corp.), 26 July, 2002 (26.07.02), Full text; Figs. 1 to 6 (Family: none)	1-28
A	SANO, BABA, IGUCHI, IIDA, KAWAURA, SAKAMOTO, Dai 63 Kai Extended Abstracts; The Japan Society of Applied Physics, separate Vol.3, 24 September, 2002 (24.09.02), page 1146 (25a-R-8)	1-28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15416

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	M.Baba, T.Sano, N.Iguchi, K.Iida, T.Sakamoto, H.Kawaura, Sixth International Conference on Miniaturized Chemical and Biochemical Analysis Systems (Micro Total Analysis Systems 2002), 03 November, 2002 (03.11.02), Vol.2, pages 763 to 765	1-28

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N1/00, 27/447, 27/62, 30/60, 30/72, 33/48, 35/08, 37/00, B01D57/00, 57/02, B81C1/00, H01J49/26

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ G01N1/00-1/44, 27/26-27/49, 27/62-27/68, 30/00-30/96, 33/48-33/49, 35/08, 37/00, B01D57/00, 57/02, B81C1/00-B82B3/00, H01J40/00-49/48

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 JOIS(JICSTファイル)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP2002-257838 A (高村 禪) 2002. 09. 11 全文 図1-図4 (ファミリーなし)	10-14, 20-28
Y	JP2001-518614 A (サ、リジエンツ、オブ、サ、ユニバーシティ、オブ、ミシガン) 2001. 10. 16 【0065】 - 【0072】 図3, 図4 & WO 99/17093 A1 & EP 1007873 A & US 6057149 A1	15, 18, 20-28
Y	JP2001-503854 A (カメラ バイオサイエンス コーポレーション) 2001. 03. 21 全文 図1-図14 & WO 98/07019 A1 & EP 865606 A & US 6143248 A1	10, 15, 20-28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

16. 03. 2004

国際調査報告の発送日

30. 3. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

高見 重雄

2 J 9 1 1 6

電話番号 03-3581-1101 内線 3251

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP10-132712 A (株式会社京都第一科学) 1998. 05. 22 【0111】 - 【0182】 図9-図21 & EP 803288 A & US 6001307 A1	10
A	WO01/002737 A1 (ユニクロス・アクチボラグ) 2001. 01. 11 全文 図1-5 & EP 1194696 A & SE 9902474 A	9
A	JP8-510597 A (マヨ ファウンデーション フォー メディカル エデュケーション アンド レサーチ) 1996. 11. 05 全文 図1-図19 & WO 64/17538 A1 & EP 680689 A & US 5643247 A1	9
A	JP2001-515216 A (シーフィード) 2001. 09. 18 【0054】 - 【0055】 , 【0085】 - 【0090】 図1-図22 & WO 99/009042 A1 & AU 8906698 A & CA 2301309 A & EP 1003759 A & US 2001-12612 A1	9
A	JP2002-236108 A (科学技術振興事業団) 2002. 08. 23 【0016】 図1-図7 (ファミリーなし)	1-28
A	JP2001-264297 A (株式会社日立製作所) 2001. 09. 26 【請求項5】 【0018】 【0019】 図5 (ファミリーなし)	1-28
A	JP2002-524755 A (アドヴァイオン バイオサイエンス インコーポレイテッド) 2002. 08. 06 【0136】 図25-図49 & WO 00/015321 A1 & CA 2343055 A & AU 5800499 A & EP 1113850 A & US 123153 A1	1-28
A	JP2002-207031 A (株式会社島津製作所) 2002. 07. 26 全文 図1-図6 (ファミリーなし)	1-28
A	佐野、馬場、井口、飯田、川浦、阪本、第63回応用物理学会学術講演会講演予稿集 第3分冊 2002年9月24日 p. 1146 (25a-R-8)	1-28
A	M. Baba, T. Sano, N. Iguchi, K. Iida, T. Sakamoto, H. Kawaura, Sixth International Conference on Miniaturized Chemical and Biochemical Analysis Systems (Micro Total Analysis Systems 2002) November 3, 2002 Vol. 2 p. 763-765	1-28